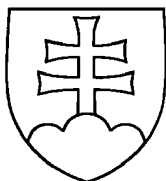


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 20.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 0892/97
(32) Dátum priority: 25.07.1997
(33) Krajina priority: DK
(40) Dátum zverejnenia: 12.03.2001
(86) Číslo PCT: PCT/DK98/00336
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/05140

(21) Číslo dokumentu:

95-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 405/12
C 07D 405/14
C 07D 409/12
C 07D 409/14
A 61K 31/445
A 61K 31/495

(71) Prihlasovateľ: H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

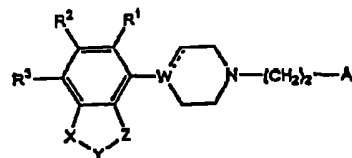
(72) Pôvodca vynálezu: Moltzen Ejner Knud, Gentofte, DK;
Perregaard Jens Kristian, Jægerspris, DK;
Mikkelsen Ivan, Køge, DK;
Smith Garrick Paul, Valby, DK;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty všeobecného vzorca (I), ich enantioméry alebo ich zmesi, alebo ich adičné soli s kyselinami. Opísané zlúčeniny sú účinným inhibítormi spätnej absorpcie serotonínu a majú 5-HT_{1A} antagonistickú aktivitu, preto sú použiteľné na liečenie chorôb alebo porúch, ako je afektívna choroba zahŕňajúca depresiu, psychózu, poruchy úzkosti zahŕňajúce všeobecnú poruchu úzkosti, panickú poruchu a obsedantno-kompulzívnu poruchu.



(I)

Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť vynálezu

Tento vynález sa týka nových indolových alebo 2,3-dihydroindolových derivátov, ktoré sú účinnými inhibítormi spätnej absorpcie serotonínu, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto zlúčeniny a ich použitia na liečenie porúch alebo chorôb kladne reagujúcich na inhibíciu spätnej absorpcie serotonínu. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú tiež antagonistickú aktivitu na 5-HT_{1A} receptory a sú považované za obzvlášť užitočné na liečenie depresie.

Doterajší stav techniky

Selektívne inhibítory spätnej absorpcie serotonínu (SSRI) (alebo 5-HT) ako napríklad fluoxetín, paroxetín, sertralín, fluvoxamín a citalopram znamenajú významný krok v liečbe depresií, pretože majú menšie a menej vážne vedľajšie účinky v porovnaní s prvou generáciou antidepresív (tricyklické a neselektívne MAO inhibítory). Vedľajšie efekty spojené s prvou generáciou antidepresív sú také, že spôsobujú odstúpenie niektorých pacientov z liečenia.

SSRI a všetky ostatné antidepresíva, ktoré sú v súčasnosti prístupné, majú závažné nedostatky v tom, že je potrebných niekoľko týždňov liečenia na to, aby sa vyvolal terapeutický účinok. Neskorý začiatok účinku je významným problémom, najmä pri liečení pacientov s niekoľkými depresiami a potenciálnymi samovrahnami. Ďalej, jeden z troch pacientov nereaguje na SSRI.

Elektrofyzilogické experimenty na potkanoch ukázali, že náhle podanie SSRI znižuje odpaľovanie 5-HT neurónov jadra dorzálneho švu v mozgu hlodavca, zatiaľ čo trvalé liečenie s SSRI vedie k normalizácii odpaľovacej aktivity 5-HT neurónov (Arborelius, L. a ďalší, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1995, 352, 157; Gartside, S. E. a ďalší, Br. J. Pharmacol. 1995, 115, 1064; Chaput, Y. a ďalší, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1986, 33, 342).

Ďalej, bolo uvedené, že obnova odpaľovacej aktivity 5-HT neurónov je viazaná na desenzibilizáciu somatodendrických 5-HT_{1A} autoreceptorov (Le Poul, E. a ďalší, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1995, 352, 141; Invernizzi, R. a ďalší, Eur. J. Pharmacol. 1994, 260, 243).

Predpokladalo sa, že simultánne podávanie SSRI a činidla spôsobujúceho rapídnu desenzibilizáciu alebo inhibíciu 5-HT_{1A} receptora sprostredkovaných spätnoväzbovým mechanizmom by viedlo k rýchlemu začiatku antidepresívneho účinku (Artigas, F. a ďalší, Trends Neurosci. 1996, 19, 378; De Vry, J. a ďalší, Drug News Perspec. 1996, 9, 270).

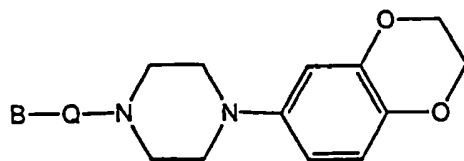
Účinok kombinovaného podávania zlúčeniny, ktorá inhibuje spätnú absorpciu serotonínu a antagonistu 5-HT_{1A} receptora bol vyhodnotený v niekoľkých štúdiách (Innis, R.B., a ďalší, Eur. J. Pharmacol., 1987, 143, str. 195 až 204 a Gartside, S.E., Br. J. Pharmacol., 1995, 115, str. 1064 až 1070, Blier, P. a ďalší, Trends Pharmacol. Sci., 1994, 15, 220). V týchto štúdiách bolo zistené, že antagonisty 5-HT_{1A} receptora inhibujú znižovanie v odpaľovaní spôsobenom akútnym podávaním inhibítorov spätnej absorpcie serotonínu.

Liečenie s pindololom (známy antagonist 5-HT_{1A} receptora a β -adrenoreceptora) a SSRI bolo ďalej vyhodnotené v klinických pokusoch.

Pozoruhodné vylepšenie nálady pacientov sa zapisovalo počas jedného týždňa. Okrem toho, kombinované podávanie pindololu a SSRI ukázalo, že dobre vplýva na pacientov, ktorí nereagovali na liečenie s práve prístupnými antidepresívami (Artigas F. a ďalší, Arch. Gen. Psychiatry, 1994, 51, str. 248 až 251 a Blier, P. a ďalší, J. Clin. Psychopharmacol., 1995, 15, str. 217 až 222).

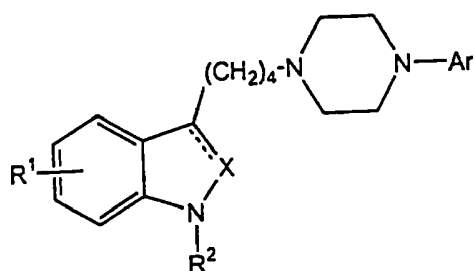
Boli podané niektoré patentové prihlášky, ktoré pokrývajú použitie kombinácie 5-HT_{1A} antagonistu a inhibítora spätnej absorpcie serotonínu na liečenie depresie (pozri dokument EP-A2-687 472 a EP-A2-714 663).

V EP-A1-529 462 sú opísané 1,4-benzodioxánové deriváty všeobecného vzorca

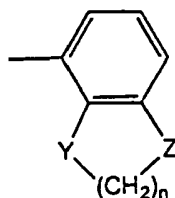


v ktorom B je voliteľne substituovaná indol-3-ylová skupina a Q je C_nH_{2n} , kde n je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6. Je uvedené, že tieto zlúčeniny majú serotonínovú agonistickú a serotonínovú antagonistickú aktivitu, ako aj inhibičnú aktivitu spätnej absorpcie serotonínu a sú užitočné ako anxiolytiká, antidepresíva, antipsychotiká, anti-hypertenzíva a cerebroprotektívne činidlá.

V US patente č. 5,200,948, Perregaard a ďalší, opisuje príbuzné indoly, indazoly, 2-indolóny a ich 2,3-dihydro deriváty vzorca



v ktorom X je $-CH-$, $-CH_2-$, $-NH-$ alebo $-CO-$; a Ar je



v ktorom Y je O, alebo S, Z je O, S alebo $-CH_2-$ a n je 1, 2, alebo 3.

Tieto zlúčeniny sú plnohodnotné ligandy $5-HT_{1A}$ receptora.

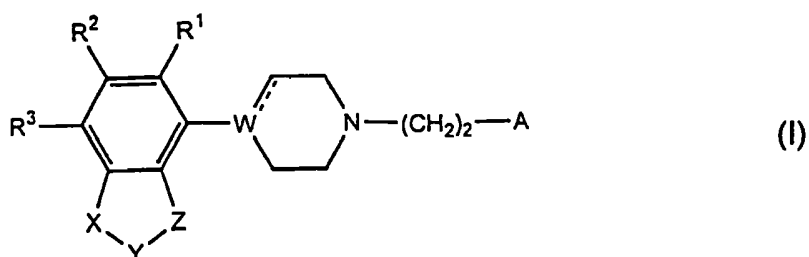
Úlohou vynálezu je poskytnúť zlúčeniny s účinnou inhibičnou aktivitou spätnej absorpcie serotonínu, ako aj s antagonistickými vlastnosťami na $5-HT_{1A}$ receptory. Takéto zlúčeniny sa môžu použiť ako liečivá s rýchlym začiatkom účinku pri liečení afektívnych porúch, ako je napríklad depresia.

Ďalej je úlohou vynálezu poskytnúť farmaceutický prostriedok obsahujúci vyššie uvedené zlúčeniny ako aktívne zložky.

Podstata vynálezu

Vynález teda zahrnuje, okrem iného, nasledujúce zlúčeniny samostatne alebo v kombinácii.

Podstatou vynálezu sú indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty všeobecného vzorca I



ich enantioméry alebo ich zmesi, alebo ich adičné soli s kyselinami,

kde

X je $-O-$, $-S-$, alebo $-CR^4R^5-$; a

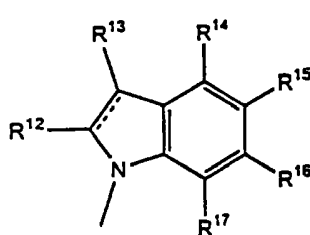
Y je $-CR^6R^7-$, $-CR^6R^7-CR^8R^9-$, alebo $-CR^6=CR^7-$; alebo

X a Y spolu tvoria skupinu $-CR^4=CR^5-$, alebo $-CR^4=CR^5-CR^6R^7-$;

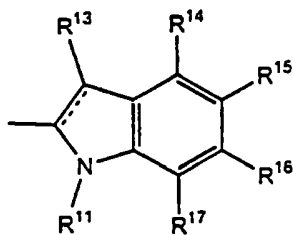
Z je $-O-$, alebo $-S-$;

W je N, C alebo CH;

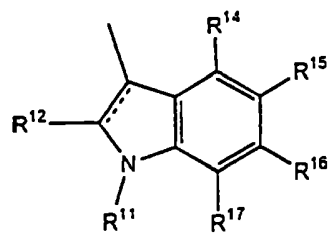
A je skupina vybraná zo skupiny vzorcov II, III a IV



(II)



(III)



(IV)

kde prerušovaná čiara znamená voliteľnú väzbu;

R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenajú každý nezávisle vodík, halogén, trifluórmetyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, alkoxy, hydroxy, formyl, acyl, amino,

alkylamino, dialkylamino, acylamino, alkoxykarbonylamino, aminokarbonylamino, alkylaminokarbonylamino, dialkylaminokarbonylamino, nitro, kyano a aryl alebo arylalkyl, kde aryl môže byť substituovaný halogénom, trifluórmetylom, alkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, nitro alebo kyanoskupinou;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 sú každý nezávisle vybraný z vodíka alebo alkylu; a

R^{11} je vybraný z vodíka, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, arylu, arylalkylu, acylu a formylu.

V jednom uskutočnení tohto vynálezu Z je –O–, a ostatné substituenty majú význam určený vyššie.

V ďalšom uskutočnení tohto vynálezu Z je –S– a ostatné substituenty majú význam určený vyššie.

V treťom uskutočnení tohto vynálezu A je skupina vzorca II a ostatné substituenty majú význam určený vyššie.

Vo štvrtom uskutočnení tohto vynálezu A je skupina vzorca III a ostatné substituenty majú význam určený vyššie.

V piatom uskutočnení tohto vynálezu A je skupina vzorca IV a ostatné substituenty majú význam určený vyššie.

Teda, v špeciálnom uskutočnení tohto vynálezu, A je skupina vzorca II a Z je –O–, A je skupina vzorca III a Z je –O–, A je skupina vzorca IV a Z je –O–, A je skupina vzorca II a Z je –S–, A je skupina vzorca III a Z je –S–, alebo A je skupina vzorca IV a Z je –S–.

V ďalšom uskutočnení tohto vynálezu R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 sú vybrané z vodíka alebo metylu.

Príkladmi zlúčenín podľa tohto vynálezu sú:

3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,

3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,

3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2-metyl-1*H*-indol,

6-chlór-3-[2-[4-(2,2,5-trimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,

3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-4-chlór-1*H*-indol,

6-chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,

6-chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-metoxi-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(6-chlór-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-4-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(7-chlór-1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
2-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-2,3-dihydroindol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol, a
3-[2-[4-(1,3-benzodioxoán-4-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(6-chlór-1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
5-chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiofén-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,

3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-1*H*-
indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
1-acetyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-4-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
1-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-2,3-dihydro-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-butyl-1*H*-indol,
1-allyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-propargyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-indol,
1-allyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol,
1-acetyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1,4-ditián-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1,4-ditián-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1,4-ditián-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1-tia-4-oxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,

3-[2-[4-(benzo-1-tia-4-oxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol, a
3-[2-[4-(benzo-1-tia-4-oxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
alebo ich adičné soli s kyselinami.

Vynález sa taktiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo.

V ďalšom uskutočnení sa vynález týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinami na prípravu liečiva na liečbu poruchy alebo choroby kladne reagujúcej na inhibíciu spätnej absorpcie serotonínu a antagonizmus 5-HT_{1A} receptorov.

Vynález sa týka najmä použitia zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou na prípravu liečiva na liečbu afektívnych porúch, ako napríklad depresie, psychózy, porúch úzkosti zahrnujúcich všeobecnú poruchu úzkosti, panickú poruchu a obsedantno-kompulzívnu poruchu.

V ďalšom uskutočnení, sa predkladaný vynález týka spôsobu liečenia porúch alebo chorôb žijúcich živočíchov, vrátane ľudí, ktoré reagujú na inhibíciu spätnej absorpcie serotonínu a antagonizmus 5-HT_{1A} receptorov, pozostávajúci z podávania týmto živočíchom, terapeuticky efektívneho množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

Obzvlášť, sa vynález týka spôsobu liečenia afektívnych porúch, ako napríklad depresie, psychózy, poruchy úzkosti zahrnujúcej všeobecnú poruchu úzkosti, panickú poruchu a obsedantno-kompulzívnu poruchu pozostávajúci, ak je to potrebné, z podávania terapeuticky efektívneho množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou živočíchom, vrátane ľudí.

Kvôli ich kombinovanému antagonizmu 5-HT_{1A} receptorov a inhibičnému účinku spätnej absorpcie serotonínu, zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú považované za použiteľné najmä ako liečivá s rýchlym začiatkom účinku pri liečení depresie. Zlúčeniny môžu tiež byť použité na liečenie depresie u pacientov, ktorí sú imúnni na liečenie s práve prístupnými antidepresívami.

Zlúčeniny nárokované v tomto vynáleze sú považované za vhodné najmä na liečenie depresie vyžadujúcej rýchly antidepressívny účinok, alebo depresie, ktorá je odolná voči ostatným antidepressívam.

Výraz halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Výraz alkyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec s jedným alebo štyrmi uhlíkovými atómami, ako sú napríklad: metyl, etyl, propyl, izopropyl a butyl.

Výraz alkenyl znamená reťazec od dvoch do štyroch uhlíkových atómov obsahujúci jednu dvojitú väzbu, ako sú napríklad: etenyl, 1-, 2-propenyl, 2-, 3-propenyl, atď.

Výraz alkynyl znamená reťazec od dvoch do štyroch uhlíkových atómov obsahujúci jednu trojitú väzbu, ako sú napríklad etynyl, 1-, 2-propinyl, 2-,3-propinyl, atď.

Výraz cykloalkyl znamená cyklický akyl s tromi až siedmymi uhlíkovými atómami, zahrnujúci cyklopropyl, cyklobutyl, atď.

Alkoxy je –O-alkyl, pričom alkyl je definovaný vyššie.

Acyl znamená –CO-alkyl, pričom alkyl je definovaný vyššie.

Alkylamino znamená –NH-alkyl a dialkylamino znamená –N-(alkyl)₂, pričom alkyl je definovaný vyššie.

Acylamino znamená –NH-acyl, pričom acyl je definovaný vyššie.

Alkoxykarbonylamino znamená alkyl-O-CO-NH-, pričom alkyl je definovaný vyššie.

Alkylaminokarbonylamino znamená alkyl-NH-CO-NH-, pričom alkyl je definovaný vyššie.

Dialkylaminokarbonylamino znamená (alkyl)₂-NH-CO-NH-, pričom alkyl je definovaný vyššie.

Aryl znamená aromatický kruh, ako je napríklad fenyl alebo naftyl.

Arylalkyl znamená aryl-alkyl, pričom aryl a alkyl sú definované vyššie.

Príkladmi adičných solí kyselín so zlúčeninami podľa tohto vynálezu sú soli s kyselinou maleínovou, fumárovou, benzoovou, askorbovou, jantárovou, šťavelovou, bis-metylénsalicylovou, metánsulfónovou, etándisulfónovou, octovou, propiónovou, vínou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, mandelovou, škoricovou, citrakónovou, aspartovou, stearovou, palmitovou, itakonovou,

glykolovou, *p*-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou a teofylínoctovou, ako aj s 8-halogénteofylínmi, napríklad s 8-brómteofylínom. Príkladmi adičných solí s anorganickými kyselinami podľa tohto vynálezu sú soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, sulfámovou, fosforečnou a kyselinou dusičnou. Adičné soli s kyselinami podľa tohto vynálezu sú výhodne farmaceuticky prijateľné soli vytvorené s netoxickými kyselinami.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu ďalej existovať v nesolvátovej ako aj v solvátovej forme s farmaceuticky prijateľnými rozpúšťadlami ako je voda, etanol a podobne. Vo všeobecnosti, solvátové formy sú považované za ekvivalentné k nesolvátovým formám na účely tohto vynálezu.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú chirálne centrá a takéto zlúčeniny existujú vo forme izomérov (napríklad enantiomérov). Tento vynález zahŕňa všetky takéto izoméry a akékoľvek ich zmesi obsahujúce racemické zmesi.

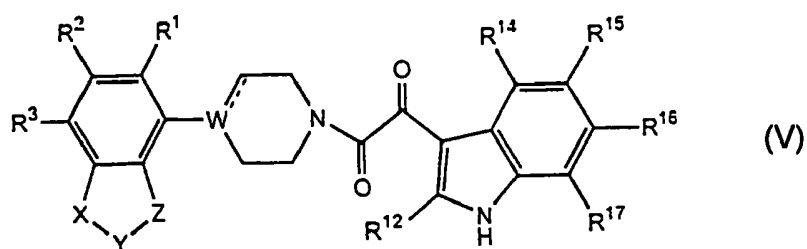
Racemické formy môžu byť rozdelené na optické antipódy pomocou známych spôsobov, napríklad separáciou ich diastereomérnych solí s opticky aktívnymi kyselinami a uvoľnením opticky aktívnych aminových zlúčenín spracovaním s bázou. Ďalší spôsob štiepenia racemátov na optické antipódy je založený na chromatografii na opticky aktívnej matici. Racemické zlúčeniny podľa vynálezu môžu teda byť rozdelené na ich optické antipódy, napríklad frakčnou kryštalizáciou *d*- alebo *l*- (vínany, mandlany alebo estery kyseliny sulfogáfrevej) solí. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu tiež byť rozdelené vytvorením diastereomérnych derivátov.

Na rozdelenie optických izomérov, môžu byť použité spôsoby, ktoré sú v danej oblasti techniky dobre známe. Takéto spôsoby zahŕňajú tie, ktoré sú opísané v J. Jacques, A. Collet a S. Wilen v „Enantiomers, Racemates and Resolution“, John Wiley a Sons, New York, (1981).

Opticky aktívne zlúčeniny môžu tiež byť pripravené z opticky aktívnych východiskových materiálov.

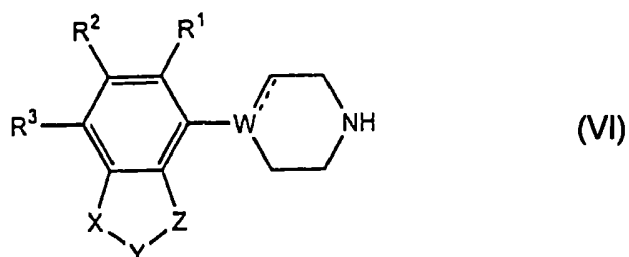
Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť pripravené jedným z nasledujúcich spôsobov zahrnujúcich:

a) Redukciu karbonylových skupín zlúčeniny všeobecného vzorca V



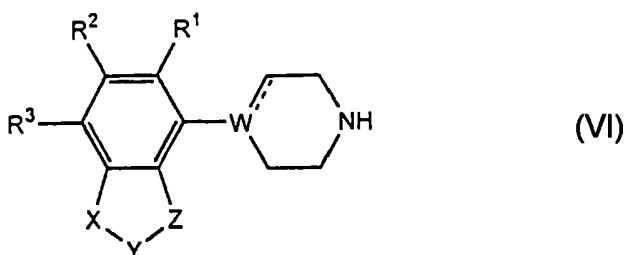
v ktorom R^1 až R^3 , R^{12} , R^{14} až R^{17} , X, Y, Z, W a prerušovaná čiara sú určené vyššie;

b) Alkyláciu amínu všeobecného vzorca VI



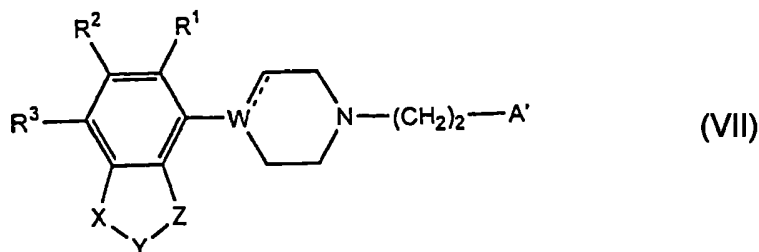
v ktorom R^1 až R^3 , X, Y, Z, W a prerušovaná čiara sú určené vyššie,
s činidlom vzorca $G-CH_2CH_2-A$, pričom A je určené vyššie a G je vhodná
odštiepiteľná skupina, ako napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;

c) Redukčnú alkyláciu amínu všeobecného vzorca VI



v ktorom R^1 až R^3 , X, Y, Z, W a prerušovaná čiara sú určené vyššie,
s činidlom vzorca $B-CH_2-A$, pričom A je určené vyššie a B je buď aldehyd alebo
skupina kyseliny karboxylovej;

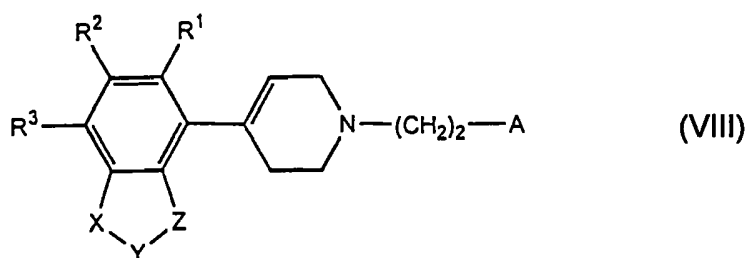
d) Redukciu dvojitej väzby indolov všeobecného vzorca VII



v ktorom R^1 až R^3 , X, Y, Z, W a prerušovaná čiara sú určené vyššie a A' je skupina vzorcov II, III alebo IV ako je vyššie uvedené, v ktorých prerušovaná čiara znamená väzbu,

za účelom získania príslušných 2,3-dihydroindolových derivátov;

e) Redukciu dvojitej väzby tetrahydropyridínov všeobecného vzorca VIII



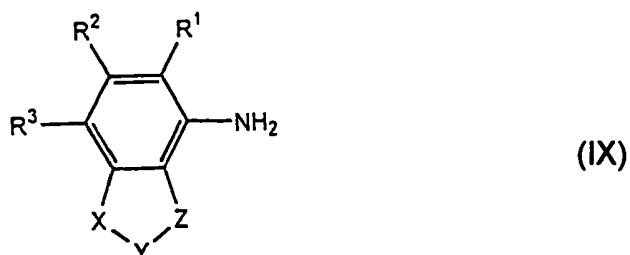
v ktorom R^1 až R^3 , A, X, Y a Z sú určené vyššie,

za účelom získania príslušných piperidínových derivátov;

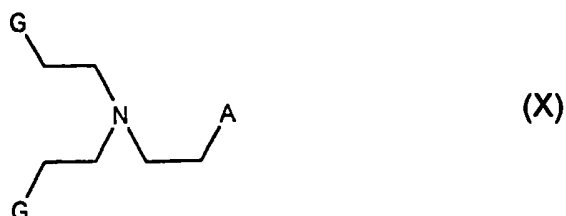
f) Opracovanie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom Y je $-CR^6=CR^7-$, alebo v ktorom X a Y spolu tvoria skupinu $-CR^4=CR^5-$ alebo $-CR^4=CR^5-CR^6R^7$, s redukčným činidlom za účelom získania dvojitej väzby tak, aby sa získal príslušný redukčný kruhový systém;

g) Redukčné odstránenie jedného alebo viacerých substituentov R^1 až R^3 alebo R^{12} až R^{17} v zlúčenine všeobecného vzorca I, v ktorom jeden alebo viac týchto substituentov je vybraných z chlóru, brómu alebo jódu;

h) Dialkyláciu amínu všeobecného vzorca IX



v ktorom R^1 až R^3 , X, Y a Z sú určené vyššie,
s činidlom všeobecného vzorca X

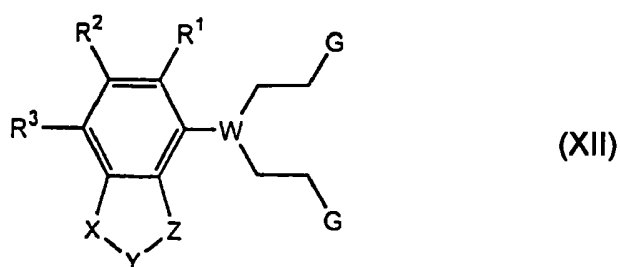


v ktorom A je určené vyššie a G je vhodná odštiepiteľná skupina ako napríklad halogén, mesilát alebo tosilát;

i) Dialkyláciu amínu všeobecného vzorca XI

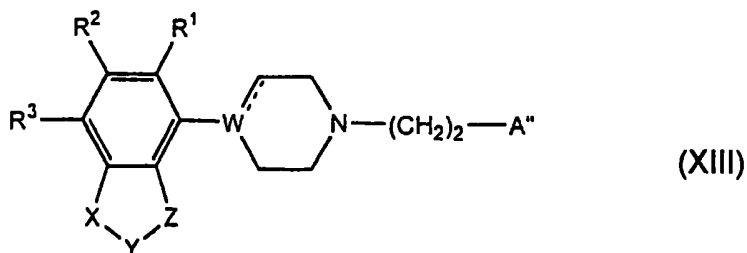


kde A je určené vyššie,
s činidlom všeobecného vzorca XII



v ktorom R^1 až R^3 , X, Y a Z sú určené vyššie a G je vhodná odštiepiteľná skupina ako napríklad halogén, mesilát alebo tosilát, alebo

j) Alkyláciu alebo acyláciu atómov dusíka v indolovej zlúčenine všeobecného vzorca XIII



v ktorom R^1 až R^3 , X, Y, Z, W a prerušovaná čiara sú určené vyššie a A'' je skupina vybraná zo skupiny vzorca III alebo IV ako je vyššie uvedené, v ktorých R^{11} znamená vodík,

s alkylačnými alebo acylačnými činidlami vzorca R^{11} -G, v ktorom G je vhodná odštiepiteľná skupina ako napríklad halogén, mesilát alebo tosilát, a R^{11} je určené vyššie okrem vodíka;

a potom zlúčeniny všeobecného vzorca I sú izolované ako voľné bázy alebo vo forme ich adičnej soli s kyselinou.

Redukcia podľa spôsobu a) sa pokiaľ možno uskutoční v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v dietyléteri alebo tetrahydrofuráne v prítomnosti hydridu litnohlinitého pri teplote refluxu. Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca V sa vo všeobecnosti pripravujú zo zlúčenín všeobecného vzorca VI, 1,3-nesubstituované indoly a oxalylchlorid ako sú opísané v príkladoch uvedených nižšie.

Alkylácia podľa spôsobu b) sa výhodne uskutoční v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad vo vhodnom vriacom alkohole alebo ketóne, výhodne v prítomnosti bázy (uhličitan draselný alebo trietylamin) pri teplote refluxu.

Arylpiperazínové deriváty všeobecného vzorca VI sa vhodne pripravujú z príslušných arylamínov podľa spôsobu opísaného Martin a ďalší, J. Med. Chem., 1989, 32, 1052 alebo spôsobu opísaného Kruse a ďalší, Rec. Trav. Chim. Pays-

Bas, 1988, 107, 303. Východiskové arylamíny sú buď komerčne prístupné alebo sú opísané v literatúre.

Aryltetrahydropyridínové deriváty všeobecného vzorca VI sú známe z literatúry, US patent č. 2,891,066, McElvain a ďalší, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 72, 3134. Výhodne sa príslušný arylbromid lítiuje s BuLi, po čom nasleduje pridanie 1-benzyl-4-piperidónu. Ďalším spracovaním s kyselinou sa získa *N*-benzyl-aryl-tetrahydropyridín. Benzylová skupina sa môže odstrániť katalytickou hydrogenáciou alebo spracovaním napríklad s etylchlóroformiátom čím sa získa príslušný etylkarbamát, po čom nasleduje kyslá alebo zásaditá hydrolýza. Východiskové arylbromidy sú buď komerčne k dispozícii alebo sú opísané v literatúre.

Činidlá vzorca $G-CH_2CH_2-A$ sú buď komerčne prístupné alebo sa môžu pripraviť spôsobmi známymi z literatúry, napríklad z príslušných derivátov kyseliny octovej redukciou na deriváty 2-hydroxyetylu a konverziou hydroxyskupiny na skupinu G tradičnými spôsobmi.

Redukčná alkylácia podľa spôsobu c) sa uskutoční podľa štandardných spôsobov známych z literatúry. Reakcia sa môže uskutočniť v dvoch krokoch, t.j. kopuláciou zlúčeniny vzorca VI a činidla vzorca $B-CH_2-A$ bežnými spôsobmi pomocou chloridu kyseliny karboxylovej alebo použitím kopulačného činidla, napríklad dicyklohexylkarbodiimidu, po čom nasleduje redukcia výsledného amidu hydridom litnohlinitým. Reakcia sa môže tiež uskutočniť štandardným jednodobovým postupom. Kyseliny karboxylové alebo aldehydy vzorca $B-CH_2-A$ sú buď komerčne prístupné alebo sú opísané v literatúre.

Redukcia indolovej dvojitej väzby podľa spôsobu d) sa vhodne uskutoční spracovaním s diboránom alebo prekurzorom diboránu, napríklad s trimetylaminom alebo dimetylsulfidovým komplexom v inertnom rozpúšťadle, ako napríklad tetrahydrofuráne alebo dioxáne pri teplote od 0 °C do teploty refluxu, po čom nasleduje hydrolýza boránových derivátov ako medziproduktov katalyzovaná kyselinou. Redukcia sa môže prípadne uskutočniť opracovaním s kyano-borohydridom sodným v kyseline trifluóroctovej.

Redukcia dvojítých väzieb podľa spôsobov e) a f) sa výhodnejšie uskutoční hydrogenáciou v alkohole v prítomnosti katalyzátora ušľachtilých kovov, ako je napríklad platina alebo paládium.

Odstránenie halogénových substituentov podľa spôsobu g) sa vhodne uskutoční katalytickou hydrogenáciou v alkohole v prítomnosti paládiového katalyzátora alebo spracovaním s mravčanom amónnym v alkohole pri zvýšenej teplote v prítomnosti paládiového katalyzátora.

Dialkylácia amínov podľa spôsobov h) a i) sa výhodnejšie uskutočňuje pri zvýšenej teplote v inertnom rozpúšťadle, napríklad chlórbenzéne, toluéne, *N*-metylpyrolidóne, dimetylformamide alebo acetonitrile. Reakcia sa môže uskutočniť v prítomnosti bázy, ako je napríklad uhličitan draselný alebo trietylamín. Východiskové materiály pre spôsoby h) a i) sú komerčne prístupné alebo sa môžu pripraviť z komerčne dosiahnuteľných materiálov použitím tradičných spôsobov.

N-alkylácia podľa spôsobu j) sa uskutoční v inertnom rozpúšťadle, napríklad alkohole alebo ketóne pri zvýšenej teplote v prítomnosti bázy, ako je napríklad uhličitan draselný alebo trietylamín pri teplote refluxu. Výhodne sa môže použiť fázovo-prenosové činidlo.

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález ďalej. Avšak nie sú interpretované ako limitujúce.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Halogén-, metyl-, alebo metoxy-substituované indoly použité ako je opísané v príklade 1 sú komerčne k dispozícii.

V príklade 3 použitá substituovaná kyselina 2-(1-indolyl)octová sa pripraví z príslušného substituovaného indolu a etylbromacetátu tradičnými spôsobmi.

V príklade 2 použité substituované 3-(2-brómetyl)indoly sa pripravujú z príslušného esteru kyseliny 2-(1-indolyl)octovej redukciou na alkohol s hydridom litnohlinitým a ďalej spracovaním s tetrabrommetánom/trifenylfosfínom podľa štandardných metód dostupných z literatúry.

V príkladoch 1, 2 a 3 použité arylpiperazíny sa pripravujú z príslušných arylamínov podľa metódy opísanej v Martin a ďalší, J. Med. Chem. 32, 1989, 1052 alebo metódou opísanou v Kruse a ďalší, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 107, 1988, 303.

Východiskové arylamíny sú buď komerčne dostupné alebo sú opísané v literatúre:

Syntéza 5-amino-1,4-benzioxánu je opísaná v Dukas a ďalší, Zh. Org. Khim. 3, 1967, 1121. Príslušné chlórované deriváty sa vyrobia podobným spôsobom.

Syntéza 7-amino-2,3-dihydrobenzofuránu je opísaná v US patentovej prihláške č. 4302592.

Syntéza 7-amino-benzofuránu je opísaná v Van Wijngaarden a ďalší, J. Med. Chem. 31, 1988, 1934.

Syntéza 7-amino-benzo[b]tiofénu je opísaná Boswell a ďalší, J. Heterocycl. Chem. 5, 1968, 69.

7-Amino-2,3-dimetylbenzofurán a príslušné 5-chlór a 5-metylderiváty sa pripravujú podľa nemeckého spisu DE 3526510.

4-Amino-benzotipyran sa pripraví podľa európskej patentovej prihlášky EP 79683.

8-Amino-6-chlór-2,2-dimetylbenzopyran sa pripraví bežnou nitráciou 6-chlór-2,2-dimetylbenzopyranu (pripraveného podľa Bolzoni a ďalší, Angew. Chem. 90, 1978, 727-) s následnou redukciou získaného 8-nitroderivátu. Podobným spôsobom sa získa 7-amino-5-chlór-3,3-dimetylbenzofurán z 5-chlór-3,3-dimetyl-benzofuránu (pripraveného podľa európskej patentovej prihlášky EP 7719 800206). Príslušné dechlorované deriváty sa získajú spracovaním s plynným vodíkom v prítomnosti katalyzátora ušľachtilých kovov podľa štandardných postupov.

Aryltetrahydropyridínové deriváty sú známe z literatúry (z US patentovej prihlášky č. 2,891,066 alebo z McElvain a ďalší, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1959, 3134). Najvhodnejšie, príslušný arylbromid sa lítuje s BuLi, po čom nasleduje pridanie 1-benzyl-4-piperidónu. Následne spracovanie s minerálnou kyselinou alebo kyselinou trifluóroctovou poskytne *N*-benzyl-aryltetrahydropyridín. Benzylová skupina sa môže odstrániť katalytickou hydrogenáciou alebo spracovaním napríklad etylchlóroformiátu na príslušný etylkarbamát, po čom nasleduje kyslá alebo alkalická hydrolýza. Príslušné piperidínové deriváty sa môžu získať redukčným odstraňovaním dvojitej väzby tetrahydropyridínového kruhu. Všetky tieto postupy sú v tejto oblasti techniky dobre známe. Východiskové arylbromidy sú už opísané v literatúre. Týmto spôsobom sa získavajú 4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-

tetrahydropyridíny, 4-(2,3-dihydro-2,2-dimetylbenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridíny, 4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridíny, 4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridíny a príslušné piperidíny.

Teploty topenia sa určili na zariadení SMP-20 firmy Büchi a udávané hodnoty nie sú korigované. Hmotnostné spektrá sa zaznamenali systémom Quattro MS-MS firmy VG Biotech, Fisons Instruments. Uvedený systém MS-MS bol pripojený na HPLC modulárny systém HP 1050. Objem 20 až 50 μ l vzorky (10 μ g/ml), rozpustenej v zmesi 1%-nej kyseliny octovej v acetonitrile/vode 1:1 sa privádzal automatickým podávačom vzoriek s prietokom 30 μ l.min⁻¹ do elektro-rozprašovacieho zdroja (Electrospray source). Spektrá sa zaznamenávali vždy pri dvoch rôznych podmienkach nastavenia zariadenia. Jeden súbor údajov slúžil na zistenie informácie o molekulovej hmotnosti (MH⁺) (21 eV) a druhý súbor na vyvolanie fragmentácie (70 eV). Pozadie sa odpočítavalo. Pomerné intenzity pre ióny sa získavali z fragmentačného záznamu. Ak sa pre molekulový ión (MH⁺) neuvádza nijaká intenzita, bol tento ión prítomný iba v prvom súbore podmienok merania. Spektrá ¹H NMR všetkých nových zlúčenín sa zaznamenávali pri 250 MHz na prístroji Bruker AC 250 alebo pri 500 MHz na prístroji Bruker DRX 500. Ako rozpúšťadlo sa použil deuterovaný chloroform (99,8 % D). Ako vnútorný štandard sa použil TMS. Chemický posun sa vyjadril v jednotkách ppm. Pri násobných NMR signáloch sa používajú nasledujúce skratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, qui = kvintet, h = heptet, dd = dvojité dublet, dt = dvojité triplet, dq = dvojité kvartet, tt = triplet tripletov, m = multiplet. NMR signály, príslúchajúce kyselinovým protónom sa vo všeobecnosti vynechali. Obsah vody v kryštalických zlúčeninách sa stanovoval titračne spôsobom podľa Karla Fischera. Základné spracovanie v postupoch znamená extrakciu s udaným organickým rozpúšťadlom z príslušného vodného roztoku, sušenie spojených organických extraktov (bezvodým MgSO₄ alebo Na₂SO₄), filtráciu a odparenie rozpúšťadla vo vákuu. Na stĺpcovú chromatografiu sa použil silikagél typu Kieselgel 60, 230 až 400 mesh ASTM.

Príklad 1

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1a)

Roztok 5-chlórindolu (5,0 g) v dietylétere (130 ml) sa ochladí na 0 °C pod dusíkovou atmosférou nasledované pridaním po kvapkách roztoku oxalylchloridu (4,6 g) v dietyléteri (20 ml). Po miešaní počas 16 h, sa filtráciou nazbiera kryštalický produkt 2-(5-chlór-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoacetylchlorid (7,2 g).

Roztok tohto produktu (2,0 g) v suchom tetrahydrofuráne (250 ml) sa po kvapkách pridá k zmesi 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (1,2 g) a trietylaminu (7,5 ml) v tetrahydrofuráne (75 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša 16 h, potom nasleduje filtrácia a odstránenie rozpúšťadla vo vákuu pričom sa získa surový 3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]-1,2-dioxoetyl]-5-chlór-1*H*-indol ako tuhý produkt. Tento produkt sa rozpustí v tetrahydrofuráne (25 ml) a po kvapkách sa pridá k suspenzii hydridu litnohlinitého (2,1 g) v tetrahydrofuráne pri teplote miestnosti pod dusíkovou atmosférou. Po refluxe počas 3,5 h, sa reakcia stlmí vodným hydroxidom sodným, po čom nasleduje základné spracovanie s octanom etylnatým. Výsledný olej sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: heptán/etanol/etylacetát/trietylamin 15:2:2:1). Oxalátová soľ sa získa z acetónového roztoku pridaním kyseliny šľaveľovej a rekryštalizuje z metanol/tetrahydrofuránu (1:5) pričom sa získa 0,8 g produktu zlúčeniny 1a, s teplotou topenia 224 až 228 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 3,05 (t, 2H); 3,10 až 3,50 (m, 10H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 11,15 (s, 1H); MS *m/z* (%): 398 (MH⁺, 9 %), 233 (100 %), 221 (29 %), 218 (19 %), 178 (59 %).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1b), s teplotou topenia 236 až 240 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 3,10 (t, 2H); 3,15 až 3,45 (m, 10H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 11,20 (s, 1H). MS *m/z* (%): 444 (MH⁺, 5 %), 442 (5 %), 233 (80 %), 224 (21 %), 222 (22 %), 221 (25 %), 218 (23 %), 190 (19 %), 70 (100 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2-metyl-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1c), s teplotou topenia 205 až 208 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,35 (s, 3H); 2,95 až 3,15 (m, 4H); 3,15 až 3,45 (m, 8H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 10,85 (s, 1H). MS *m/z* (%): 378 (MH⁺, 5 %), 233 (9 %), 221 (7 %), 218 (5 %), 158 (100 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(2,2,5-trimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-1*H*-indol fumarát, (zlúčenina 1d), s teplotou topenia 232 až 237 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,40 (s, 6H); 1,65 až 1,85 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,30 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 2,70 až 2,85 (m, 3H); 2,90 (s, 3H); 3,10 až 3,30 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,95 (s, 1H). MS *m/z* (%): 423 (MH⁺, 11 %), 258 (100 %), 178 (14 %), 70 (41 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-4-chlór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1e), s teplotou topenia 210 až 218 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 3,10 až 3,50 (m, 12H); 4,10 až 4,30 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,30 až 7,40 (m, 2H); 11,40 (s, 1H). MS *m/z* (%): 398 (MH⁺, 10 %), 233 (100 %), 221 (47 %), 218 (18 %), 180 (25 %), 178 (84 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1f), s teplotou topenia 190 až 193 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,40 (s, 6H); 1,75 až 1,95 (m, 4H); 2,50 až 2,70 (m, 2H); 2,70 až 2,80 (m, 1H); 2,85 až 3,05 (m, 6H); 3,25 až 3,40 (m, 2H); 6,75 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,95 až 7,10 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 11,00 (s, 1H). MS *m/z* (%): 409 (MH⁺, 6 %), 244 (100 %), 232 (9 %), 178 (16 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]etyl]-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1g), s teplotou topenia 200 až 204 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,40 (s, 6H); 2,70 až 2,80 (m, 2H); 3,00 (s, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,35 až 3,50 (m, 2H); 3,85 až 4,00 (m, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,85 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,05 až 7,15 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 11,15 (s, 1H). MS m/z (%): 407 (MH⁺, 2 %), 207 (8 %), 180 (33 %), 178 (100 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1h), s teplotou topenia 224 až 226 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 3,10 (t, 2H); 3,10 až 3,50 (m, 10H); 4,15 až 4,35 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,30 až 7,50 (m, 2H); 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 382 (MH⁺, 9 %), 233 (78 %), 221 (30 %), 218 (22 %), 190 (20 %), 162 (97 %), 70 (100 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-metoxý-1*H*-indol hemioxalát, (zlúčenina 1i), s teplotou topenia 189 až 196 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 3,00 (t, 2H); 3,05 až 3,30 (m, 10H); 3,80 (s, 3H); 4,15 až 4,35 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,70 až 6,80 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 10,70 (s, 1H). MS m/z (%): 394 (MH⁺, 7 %), 233 (79 %), 218 (21 %), 190 (21 %), 174 (61 %), 70 (100 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-metyl-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 1j), s teplotou topenia 147 až 154 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,40 (s, 3H); 2,60 až 2,80 (m, 6H); 2,85 (t, 2H); 2,95 až 3,15 (m, 4H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,70 (t, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 10,65 (s, 1H).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-metyl-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 1k), s teplotou topenia 204 až 207 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,35 (s, 3H); 2,60 až 2,80 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 2,95 až 3,15 (m, 4H); 4,10 až 4,30 (m, 4H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,70 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 10,60 (s, 1H).

6-Chlór-3-[2-[4-(7-chlór-1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 1l), s teplotou topenia 237 až 238 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 3,00 až 3,15 (m, 2H); 3,15 až 3,40 (m, 10H); 4,20 (s, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 10,95 (s, 1H). MS *m/z* (%): 432 (MH⁺, 3 %), 267 (42 %), 252 (12 %), 224 (10 %), 178 (27 %), 70 (100 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(6-chlór-1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 1m), s teplotou topenia 216 až 217 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,60 (t, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,10 (b, 4H); 3,30 (s, 4H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,15 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,00 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,95 (s, 1H). MS *m/z* (%): 432 (MH⁺, 2 %), 267 (47 %), 252 (16 %), 224 (16 %), 178 (30 %), 70 (100 %).

5-Chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 1n), s teplotou topenia 134 až 138 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,65 až 2,80 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,00 až 3,25 (m, 6H); 4,50 (t, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 11,05 (s, 1H). MS *m/z* (%): 382 (MH⁺), 217 (39 %), 205 (17 %), 178 (38 %), 143 (11 %), 70 (100 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 1o), s teplotou topenia 205 až 207 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,60 až 2,75 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,00 až 3,20 (m, 6H); 4,50 (t, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,95 (s, 1H). MS *m/z* (%): 382 (MH⁺), 217 (33 %), 202 (18 %), 70 (100 %).

3-[2-[4-(2,3-Dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 1p), s teplotou topenia 145 až 149 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,65 až 2,85 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,00 až 3,20 (m, 6H); 4,50 (t, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,90 (t, 1H); 7,25 (s,

1H); 7,25 až 7,35 (m, 2H); 10,95 (s, 1H). MS m/z (%): 366 (MH⁺, 4 %), 217 (31 %), 205 (18 %), 174 (16 %), 162 (81 %), 70 (100 %).

3-[2-[4-(Benzotiofén-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1q), s teplotou topenia 175,2 až 176,6 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 3,10 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 3,38 až 3,36 (m, 6H); 7,05 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,40 až 7,37 (m, 3H); 7,47 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,76 (d, 1H). MS m/z (%): 398,1 (MH⁺, 1,1 % (³⁷Cl)), 396,1 (MH⁺, 2,8 % (³⁵Cl)), 230,9 (100%), 177,8 (58 %), 69,8 (50,8 %).

3-[2-[4-(Benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol, (zlúčenina 1r), s teplotou topenia 152 až 153 °C.

¹H NMR (CDCl₃): 2,08 (m, 2H); 2,75 (m, 6H); 2,83 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,05 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,99 až 6,94 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,00 (s, 1H). MS m/z (%): 412,3 (MH⁺, 100 % (³⁵Cl)), 414,5 (MH⁺, 63 % (³⁷Cl)), 247,1 (23,7 %).

3-[2-[4-(Benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol, (zlúčenina 1s), s teplotou topenia 166 až 167 °C.

¹H NMR (CDCl₃): 2,04 (m, 2H); 2,75 (m, 6H); 2,82 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,05 (m, 4H); 6,81 (d, 1H); 6,98 až 6,93 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,02 (s, 1H). MS m/z (%): 458,4: (MH⁺, 21,7 % (⁸¹Br)), 456,3 (MH⁺, 23,9 % (⁷⁹Br)), 232,0 (58,7 %); 143,1 (100 %).

3-[2-[4-(Benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-clór-1*H*-indol, (zlúčenina 1t), s teplotou topenia 178 až 179 °C.

¹H NMR (CDCl₃): 2,07 (m, 2H); 2,75 (m, 6H); 2,83 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,04 (m, 4H); 6,80 (d, 1H); 6,98 až 6,92 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,95 (s, 1H). MS m/z (%): 412,3: (MH⁺, 31,8 % (³⁵Cl)), 247,3 (81,8 %), 232,0 (63,9 %); 178,1 (63,6 %); 143,1 (100 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-clór-1*H*-indol, (zlúčenina 1u),
s teplotou topenia 202 až 204 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,65 až 2,85 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 3,20 až 3,40 (m, 4H); 6,60 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,05 až 7,30 (m, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 11,00 (s, 1H). MS m/z (%): 380 (MH⁺, 4 %), 215 (100 %), 200 (12 %); 178 (36 %); 172 (20 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridn-1-yl]etyl]-6-clór-1*H*-indol
oxalát, (zlúčenina 1v), s teplotou topenia 240 až 247 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,70 (s, 2H); 2,90 (t, 2H); 3,10 (t, 2H); 3,20 až 3,70 (m, 4H); 3,80 (s, 2H); 4,25 (s, 4H); 5,85 (s, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,80 (d, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 395 (MH⁺, 1 %), 178 (100 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-1*H*-
indol oxalát, (zlúčenina 1x), s teplotou topenia 211 až 214 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,75 (s, 2H); 3,05 až 3,15 (m, 2H); 3,20 (t, 2H); 3,25 až 3,50 (m, 4H); 3,85 (s, 2H); 4,55 (t, 2H); 6,30 (s, 1H); 6,85 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 379 (MH⁺, 3 %), 178 (100 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridn-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol hemi-
fumarát, (zlúčenina 1y), s teplotou topenia 214 až 220 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,65 (s, 2H); 2,75 až 2,85 (m, 4H); 2,90 až 3,00 (m, 2H); 3,10 až 3,50 (m, 3H); 6,55 (s, 2H); 6,90 až 7,00 (m, 2H); 7,15 až 7,30 (m, 3H); 7,35 (s, 1H); 7,50 až 7,60 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 10,90 (s, 1H). MS m/z (%): 377 (MH⁺, 25 %), 178 (73 %), 143 (22 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridn-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 1z), s teplotou topenia 185 až 194 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,90 (s, 2H); 3,10 až 3,20 (m, 2H); 3,25 až 3,55 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,20 až 7,45 (m, 4H); 7,60 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 11,20 (s, 1H). MS m/z (%): 423 (MH⁺ (⁸¹Br), 22 %), 421 (MH⁺ (⁷⁹Br), 20 %), 224 (70 %), 222 (72 %), 143 (33 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol hemi-oxalát, (zlúčenina 1aa), s teplotou topenia 176 až 179 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,75 (s, 2H); 2,90 až 3,25 (m, 6H); 3,65 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,85 až 6,95 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,20 až 7,40 (m, 5H); 7,60 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 11,00 (s, 1H). MS m/z (%): 361 (MH⁺, 12 %), 162 (100 %), 115 (13 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 1bb), s teplotou topenia 245 až 250 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,85 až 2,00 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 2,90 (t, 2H); 3,05 (tt, 1H); 3,25 (d, 2H); 6,55 (s, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,15 až 7,25 (m, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 10,95 (s, 1H). MS m/z (%): 379 (MH⁺, 5 %), 214 (10 %), 178 (20 %), 143 (100 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1cc), s teplotou topenia 191 až 194 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,05 až 2,25 (m, 4H); 3,05 až 3,20 (m, 4H); 3,20 až 4,40 (m, 3H); 3,60 až 3,70 (m, 2H); 6,90 až 7,00 (m, 2H); 7,15 až 7,25 (m, 2H); 7,35 až 7,45 (m, 3H); 7,55 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 11,05 (s, 1H). MS m/z (%): 363 (MH⁺, 5 %), 214 (9 %), 161 (10 %), 143 (24 %).

3-[2-[4-(Benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 1dd), s teplotou topenia 153 až 157 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,05 až 2,20 (m, 4H); 3,05 až 3,20 (m, 4H); 3,20 až 3,40 (m, 3H); 3,70 (d, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,15 až 7,25 (m, 3H); 7,30 až 7,40 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 11,20 (s, 1H). MS m/z (%): 423 (MH⁺, 36 %), 224 (27 %), 202 (45 %), 143 (27 %), 117 (18 %).

Príklad 2

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 2a)

Zmes 3-(2-brómetyl)-1*H*-indolu (1,5 g), 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (1,2 g), uhličitanu draselného (1,9 g) a jodidu draselného (0,1 g) v metylizobutylketóne (100 ml) sa refluxovala 16 h. Štandardným spracovaním s octanom etylnatým sa získa olej, ktorý sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: heptán/etanol/octan etylnatý/trietylamín 15:2:2:1). Fumarátová soľ sa získa z etanolového roztoku pridaním kyseliny fumárovej. Rekryštalizáciou z etanolu sa získal hemifumarát 2a (0,9 g), s teplotou topenia 204 až 207 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,60 až 2,80 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 2,95 až 3,10 (m, 4H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (t, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,75 (s, 1H). MS *m/z* (%): 364 (MH⁺, 5 %), 233 (57 %), 218 (21 %), 190 (19 %), 144 (54 %), 70 (100 %).

1-Acetyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-4-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol, (zlúčenina 2b), s teplotou topenia 119 až 120 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,90 (d, 1H); 2,20 (s, 4H); 2,95 až 3,30 (m, 1H); 3,40 až 3,50 (m, 1H); 3,75 až 3,85 (m, 1H); 4,20 až 4,30 (m, 4H); 6,45 (dd, 1H); 6,55 (dd, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 8,05 (d, 1H). MS *m/z* (%): 408 (MH⁺, 54 %), 233 (17 %), 178 (100 %), 119 (20 %).

Príklad 3

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 3a)

Zmes kyseliny 2-(6-chlór-1*H*-indol-3-yl)octovej (2,0 g), 1-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazínu (3,6 g), *N,N*-dicyklohexylkarbodiimidu (2,4 g) a 4-dimetylamínopyridínu (0,2 g) v suchom tetrahydrofuráne (100 ml) sa mieša 16 hodín pri teplote miestnosti pod dusíkovou atmosférou. Filtráciou a štandardným spracovaním s metylén-

chloridom sa získa olej, ktorý sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: octanetylnatý/heptán/metanol 16:3:1) poskytujúcou 3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]-2-oxoetyl]-6-chlór-1*H*-indol ako olej (2,0 g).

Olej sa rozpustí v tetrahydrofuráne (25 ml) a po kvapkách sa pridá k suspenzii hydridu litnohlinitého (0,9 g) v suchom tetrahydrofuráne (50 ml) pri teplote miestnosti, po čom nasleduje zahriatie k teplote varu 3 hodiny. Stlmením s 2M vodným hydroxidom sodným a štandardným spracovaním sa získa voľná báza zlúčeniny 3a ako olej (1,9 g). Hemifumarátová soľ, zlúčenina 3a (1,0 g), sa získa z etanolového roztoku pridaním kyseliny fumárovej, s teplotou topenia 215 až 216 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,60 až 2,85 (m, 6H); 2,85 až 2,95 (m, 2H); 2,95 až 3,10 (m, 4H); 4,10 až 4,30 (m, 4H); 6,45 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,70 (t, 1H); 7,00 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,95 (s, 1H). MS *m/z* (%): 398 (MH⁺, 10 %), 234 (13 %), 233 (100 %), 178 (12 %).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

3-[2-[4-(5-Chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 3b), s teplotou topenia 210 až 212 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,40 (s, 6H); 2,55 až 2,75 (m, 6H); 2,80 až 3,00 (m, 4H); 3,05 až 3,20 (m, 4H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,70 (s, 1H). MS *m/z* (%): 410 (MH⁺, 18 %), 281 (32 %), 279 (100 %), 144 (39 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol hemifumarát, (zlúčenina 3c), s teplotou topenia 130 až 132 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,25 (s, 6H); 2,55 až 2,70 (m, 6H); 2,85 (t, 2H); 3,00 až 3,20 (m, 4H); 4,25 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,90 (s, 1H). MS *m/z* (%): 446 (8 %), 444 (MH⁺, 11 %), 281 (34 %), 280 (16 %), 279 (100 %), 178 (15 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(6-chlór-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1benzopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol fumarát, (zlúčenina 3d), s teplotou topenia 224 až 225 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,30 (s, 6H); 1,70 (t, 2H); 2,60 až 2,75 (m, 8H); 2,90 (t, 2H); 2,95 až 3,10 (m, 4H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 10,95 (s, 1H). MS *m/z* (%): 458 (MH⁺, 11 %), 295 (32 %), 293 (100 %), 259 (11 %), 178 (14 %).

6-Chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol fumarát, (zlúčenina 3e), s teplotou topenia 165 až 167 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1,40 (s, 6H); 2,65 až 2,80 (m, 6H); 2,90 (t, 2H); 2,95 (s, 2H); 3,00 až 3,20 (m, 4H); 6,60 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,70 (t, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 1H). MS *m/z* (%): 410 (MH⁺, 6 %), 245 (67 %), 209 (39 %), 178 (8 %), 127 (51 %), 45 (100 %).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 3f), s teplotou topenia 234 až 235 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,85 (s, 4H); 2,95 až 3,15 (m, 6H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 4,40 (t, 2H); 6,45 až 6,55 (m, 3H); 6,70 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,70 (s, 1H). MS *m/z* (%): 398 (MH⁺, 45 %), 218 (100 %), 178 (50 %).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 3g), s teplotou topenia 234 až 235 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,85 (s, 4H); 2,95 až 3,15 (m, 6H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 6,40 až 6,50 (m, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,70 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,55 až 7,65 (m, 2H). MS *m/z* (%): 398 (MH⁺, 44 %), 218 (100 %), 178 (62 %).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 3h), s teplotou topenia 230 až 231 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 2,90 (s, 4H); 2,95 až 3,20 (m, 6H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 6,40 až 6,50 (m, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,00 (t, 2H); 7,30 (d, 1H);

7,50 (s, 1H); 7,50 až 7,55 (m, 1H). MS m/z (%): 382 (MH⁺), 218 (63 %), 162 (100 %).

1-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 3i), s teplotou topenia 225 až 229 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,95 (s, 4H); 3,05 až 3,20 (m, 6H); 4,10 až 4,30 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 6,40 až 6,50 (m, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,55 (T, 2H). MS m/z (%): 364 (MH⁺, 100 %), 218 (85 %), 146 (80 %).

1-[2-[4-(2,3-Dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 3j), s teplotou topenia 223 až 226 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,85 (s, 4H); 3,00 (t, 2H); 3,05 až 3,20 (m, 6H); 4,40 (t, 2H); 4,50 (t, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,55 (dd, 2H). MS m/z (%): 348 (MH⁺, 38 %), 231 (50 %), 201 (100 %), 174 (25 %), 162 (41 %), 146 (98 %).

Príklad 4

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol sesquioxalát, (zlúčenina 4a)

Roztok zlúčeniny 2a (16 g) v kyseline trifluóroctovej (200 ml) sa spracuje v porciách s borohydridom sodným (2 x 2,9 g, 1,5 hodinové intervaly) pri teplote miestnosti nasledovaný miešaním počas 2,5 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do ľadu a alkalizuje sa vodným hydroxidom sodným, po čom nasleduje štandardné spracovanie. Výsledný olej sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: heptán/octanetylnatý/etanol/trietylamin 15:2:2:1) pričom sa získa titulná báza ako žltý olej (13,8 g). Titulný oxalát sa získa z voľnej bázy (1,4 g) ako kryštalický materiál z etanolu pridaním kyseliny šťaveľovej (0,9 g), s teplotou topenia 145 až 150 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,75 až 1,85 (m, 1H); 2,05 až 2,15 (m, 1H); 2,95 až 3,30 (m, 12H); 3,60 (t, 1H); 4,20 (d, 4H); 6,50 (d, 2H); 6,60 (d, 2H); 6,75 (t, 1H); 6,95 (t, 1H);

7,10 (d, 1H). MS m/z (%): 366 (MH⁺, 10 %), 221 (10 %), 178 (14 %), 150 (20 %), 118 (100 %).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-5-fluór-1*H*-indol hemioxalát, (zlúčenina 4b), s teplotou topenia 201 až 205 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,60 až 1,80 (m, 1H); 1,95 až 2,10 (m, 1H); 2,60 až 3,30 (m, 12H); 3,35 (t, 1H); 4,20 (d, 4H); 6,35 až 6,55 (m, 3H); 6,15 až 6,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H). MS m/z (%): 384 (MH⁺, 32 %), 178 (28 %), 150 (12 %), 136 (100 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-2,3-dihydro-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 4c), s teplotou topenia 153 až 157 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,70 až 1,85 (m, 1H); 2,05 až 2,20 (m, 1H); 2,85 až 3,05 (m, 2H); 3,05 až 3,35 (m, 10H); 3,60 (t, 2H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,45 až 6,60 (m, 3H); 6,75 (t, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,10 (d, 1H). MS m/z (%): 400 (MH⁺, 39 %), 178 (39 %), 152 (100 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-2,3-dihydro-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 4d), s teplotou topenia 185 až 188 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,75 až 1,85 (m, 1H); 2,00 až 2,10 (m, 1H); 2,90 až 3,30 (m, 12H); 3,60 (t, 1H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,45 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (t, 2H); 6,75 (t, 1H); 7,05 (d, 1H). MS m/z (%): 400 (MH⁺, 14 %), 221 (52 %), 180 (22 %), 152 (100 %).

Príklad 5

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-butyl-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 5a)

Roztok zlúčeniny 2a (1,0 g) v suchom tetrahydrofuráne (50 ml) sa po kvapkách pridá k suspenzii hydridu sodného (60% v minerálnom oleji, 0,14 g)

v tetrahydrofuráne (25 ml) pri teplote miestnosti. Po miešaní počas 30 minút sa po kvapkách pridal roztok 1-brómbutánu (0,85 g) v suchom tetrahydrofuráne (10 ml). Miešaním počas 1 hodiny, po čom nasleduje štandardné spracovanie s octanom etylnatým sa získa olej, ktorý sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: heptán/octan etylnatý/trietylamin 15:3:2). Výsledný olej sa konvertuje na titulnú oxalátovú soľ (0,7 g) z acetónu pridaním kyseliny šťavelovej, s teplotou topenia 168 až 174 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 0,90 (t, 3H); 1,25 (qv, 2H); 1,70 (qv, 2H); 3,05 (t, 2H); 3,15 až 3,40 (m, 8H); 4,10 (t, 2H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,55 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,60 (d, 1H). MS m/z (%): 420 (MH⁺, 33 %), 233 (39 %), 200 (100 %), 158 (36 %).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

1-allyl-3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 5b), s teplotou topenia 187 až 190 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 3,05 (t, 2H); 3,10 až 3,40 (m, 10H); 4,20 (d, 4H); 4,75 (d, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,90 až 6,05 (m, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,60 (d, 1H). MS m/z (%): 404 (MH⁺, 38 %), 233 (38 %), 184 (43 %), 120 (29 %).

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-propargyl-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 5c), s teplotou topenia 168 až 172 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 3,00 až 3,30 (m, 12H); 3,40 (t, 1H); 4,25 (d, 4H); 5,05 (d, 2H); 6,50 (d, 2H); 6,55 (d, 1H); 7,10 (t, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,65 (d, 1H). MS m/z (%): 402 (MH⁺, 52 %), 233 (50 %), 182 (57 %), 167 (100 %).

Príklad 6

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1-metyl-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 6a)

Roztok zlúčeniny 4a (1,5 g) v suchom tetrahydrofuráne (50 ml) sa po kvapkách pridá k suspenzii hydridu sodného (60 % v minerálnom oleji, 0,21 g) v tetrahydrofuráne (25 ml) pri teplote miestnosti. Po miešaní počas 30 minút sa po kvapkách pridá roztok jódmetánu (0,75 g) v suchom tetrahydrofuráne (25 ml). Miešaním počas 1 hodiny, po čom nasleduje štandardné spracovanie s octanom etylnatým sa získa olej, ktorý sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: heptán/octan etylnatý/trietylamin 15:3:2). Výsledný olej sa konvertuje na titulnú oxalátovú soľ (0,3 g) z acetónu pridaním kyseliny šťavelovej, s teplotou topenia 155 až 165 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 1,75 až 1,85 (m, 1H); 2,05 až 2,15 (m, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,90 až 3,25 (m, 12H); 3,40 (t, 1H); 4,15 až 4,30 (m, 4H); 6,45 až 6,55 (m, 3H); 6,65 (t, 3H); 6,75 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,10 (d, 1H). MS m/z (%): 380 (MH^+ , 4 %), 178 (4 %), 132 (53 %).

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili analogicky:

3-[2-[4-(1,4-Benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 6b), s teplotou topenia 158 až 165 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 1,75 až 1,85 (m, 1H); 2,10 až 2,20 (m, 1H); 2,90 až 3,30 (m, 12H); 3,45 (t, 1H); 4,15 až 4,25 (m, 5H); 4,35 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,65 až 6,70 (m, 2H); 6,75 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,35 (s, 4H). MS m/z (%): 456 (MH^+ , 19 %), 236 (25 %), 178 (100 %), 130 (11 %).

1-Allyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol oxalát, (zlúčenina 6c), s teplotou topenia 133 až 136 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 1,75 až 1,85 (m, 1H); 2,10 až 2,20 (m, 1H); 2,95 až 3,35 (m, 12H); 3,50 (t, 1H); 3,65 (dd, 1H); 3,75 (dd, 1H); 4,25 (d, 4H); 5,15 (d, 1H); 5,30 (d, 1H); 5,85 až 5,95 (m, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 2H); 6,65 (t, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,10 (d, 1H). MS m/z (%): 406 (MH^+ , 15 %), 178 (178 %), 158 (24 %), 130 (31 %), 117 (20 %).

Príklad 7

1-Acetyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol oxalát,
(zlúčenina 7a),

Zmes zlúčeniny 2a (2,0 g), kyslého síranu tetrabutylamonného (0,2 g), hydroxidu sodného (1,0 g) a metylénchloridu (40 ml) sa mieša počas 10 minút, po čom nasleduje pridanie po kvapkách roztoku acetylchloridu (0,97 g) v metylénchloride pri teplote miestnosti. Po miešaní počas 1 hodiny sa pridá voda nasledovaná základným spracovaním. Výsledný olej sa čistí bleskovou chromatografiou (eluent: heptán/octan etylnatý/ etanol/trietylamin 17:1:1) pričom sa získa žltý olej, ktorý sa konvertuje na titulnú oxalátovú soľ (0,75 g) z acetónu pridaním kyseliny šťavelovej, s teplotou topenia 199 až 202 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): 2,65 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,15 (s, 10H); 4,20 (d, 2H); 4,25 (d, 2H); 6,50 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,75 (t, 1H); 7,30 až 7,40 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,35 (d, 1H). MS m/z (%): 406 (MH⁺, 28 %), 233 (44 %), 218 (39 %), 144 (100 %).

Farmakologické skúšky

Afinita zlúčenín podľa vynálezu na 5-HT_{1A} receptory sa určovala meraním inhibície viazania sa rádioaktívneho ligandu na 5-HT_{1A} receptory, tak ako je opísané v nasledujúcich testoch:

Inhibícia ³H-5-CT viazania na ľudské 5-HT_{1A} receptory

Týmto spôsobom sa schopnosť liečiva inhibovať viazanie sa ³H-5-karboxamidotryptamínu (³H-5-CT) do klonovaných ľudských 5-HT_{1A} receptorov stabilne exprimovaných v transfekovaných HeLa bunkách (HA7) (Fargin, A. a ďalší, J. Biol. Chem., 1989, 264, 14848) stanovuje *in vitro*. Kvantitatívny rozbor sa uskutoční ako modifikácia spôsobu opísaného Harrington, M.A. a ďalší, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 1098. Ľudské 5-HT_{1A} receptory (40 µg bunkového homogenátu) sa inkubovali počas 15 minút pri teplote 37 °C v 50 mM Tris pufri pri pH 7,7 v prítomnosti ³H-5-CT. Nešpecifické väzby sa určili vrátane 10 µM metergolínu. Reakcia sa ukončila rýchlou filtráciou cez Unifilter GF/B filtre na

Tomtec Cell Harvester (bunkový zberací prístroj). Filtre sa vypočítali v Packard Top Counter (počítadlo). Výsledky sú znázornené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Zlúčenina č.	Inhibícia ^3H -5-CT väzby IC_{50} (nM)
1a	17
1b	7,2
1c	2,5
1d	55
1e	11
1f	6,1
1g	2,8
1h	4,6
1i	6,9
1j	14
1k	2,0
1l	12
1m	99
1n	8,2
2a	2,9
2b	13
1v	0,81
3a	1,2
3b	3,6
3d	21
4d	14
Pindolol*	100

Tabuľka 1 *uvedená zlúčenina

Zlúčeniny podľa vynálezu boli tiež testované na ich účinok na spätnú absorpciu serotonínu v nasledujúcom teste.

Inhibícia ^3H -5-HT absorpcie do synaptozómov potkanieho mozgu

Použitím tohto spôsobu sa schopnosti liečiv inhibovať akumuláciu ^3H -5-HT do celých synaptozómov potkanieho mozgu určili *in vitro*. Skúška sa uskutočnila ako je opísané Hyttel, J., Psychopharmacology, 1978, 60, 13. Získané výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Zlúčenina č.	Inhibícia spätnej väzby serotonínu IC ₅₀ (nM)
1a	5,0
1b	2,8
1c	45
1d	36
1e	0,25
1f	5,9
1g	3,8
1h	1,7
1i	6,8
1j	3,5
1k	18
1l	7,7
1m	57
1n	2,1
1v	0,85
2a	3,5
2b	12
3a	5,3
3b	8,3

3d	15
4d	4,3
Paroxetín*	0,29

Tabuľka 2 *uvedená zlúčenina

5-HT_{1A} antagonistická aktivita niektorých zlúčenín podľa vynálezu bola stanovená *in vitro* v klonovaných 5-HT_{1A} receptoroch stabilne exprimovaných v transfekovaných HeLa bunkách (HA7). V tomto teste 5-HT_{1A} antagonistická aktivita sa stanovila meraním schopnosti zlúčenín antagonizovať 5-HT indukovanú inhibíciu cAMP akumulácie indukovanú forskolínom. Skúška sa uskutočnila ako modifikácia spôsobu opísaného Pauwels, P.J. a ďalší, *Biochem. Pharmacol.*, 1993, 45, 375. Získané výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

Zlúčenina č.	Antagonizmus Inhibície forskolínu indukovanej cAMP akumuláciou IC ₅₀
1a	2900
1b	5000
1e	2400
1f	1800
1g	1800
1h	280
1i	620
1j	980
1k	580
1n	1900
1o	3200
1t	5900
1u	2000
1v	3300
1x	3000

2a	160
2b	250
3a	500
3c	2600
3d	2300
4c	890
6a	100
Pindolol*	270

Tabuľka 3: *uvedená zlúčenina

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu boli tiež testované na ich *in vivo* účinok na 5-HT_{1A} receptory v skúške opísanej Sanchez C. a ďalší, Eur. J. Pharmacol., 1996, 315, str. 245. V tomto teste antagonistické účinky testovaných zlúčenín sa určili meraním schopnosti testovaných zlúčenín inhibovať 5-HT syndróm indukovaný 5-MeO-DMT. Zlúčeniny podľa vynálezu majú významnú aktivitu ako inhibítory spätnej väzby serotonínu a majú antagonistický účinok na 5-HT_{1A} receptory. Zlúčeniny podľa vynálezu sú teda považované za použiteľné na liečenie chorôb a porúch kladne reagujúcich na inhibíciu spätnej väzby serotonínu a antagonistickú aktivitu na 5-HT_{1A} receptory. Choroby kladne reagujúce na inhibíciu spätnej väzby serotonínu sú dobre známe v oblasti a zahŕňujú afektové choroby, ako je napríklad depresia, psychóza, chorobná úzkosť, obsahujúca všeobecnú chorobnú úzkosť, panickú poruchu, obsedantno-kompulzívnu poruchu, atď.

Ako bolo vysvetlené vyššie antagonistická aktivita zlúčenín podľa vynálezu na 5-HT_{1A} receptory bude paralyzovať negatívnu spätnú väzbu mechanizmu indukovaného inhibíciou spätnej väzby serotonínu a je teda očakávané zlepšenie účinku zlúčenín podľa vynálezu inhibovať spätnú absorpciu serotonínu.

Zlúčeniny ako sú v tomto vynálezu nárokované sú teda použiteľné najmä ako liečivá s rýchlym začiatkom účinku pri liečení depresie. Zlúčeniny môžu tiež byť použité na liečenie depresii, ktoré nereagujú kladne na v súčasnosti dostupné SSRI.

Farmaceutické prostriedky

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť pripravené konvenčnými metódami známymi v oblasti. Napríklad: Tablety môžu byť pripravené miešaním účinnej prísady s bežnou pomocnou látkou a /alebo rozpúšťadlom a následne komprimovaním zmesi v konvenčnom tabletovacom zariadení. Príkladmi pomocných látok alebo rozpúšťadiel sú: kukuričný škrob, zemiakový škrob, stearan horečnatý, želatína, laktóza, živice, a podobne. Všetky ostatné pomocné látky alebo doplnky všeobecne použité na také účely ako napríklad farbivá, esencie, konzervačné látky atď. môžu byť použité za podmienky, že sú kompatibilné s aktívnymi zložkami

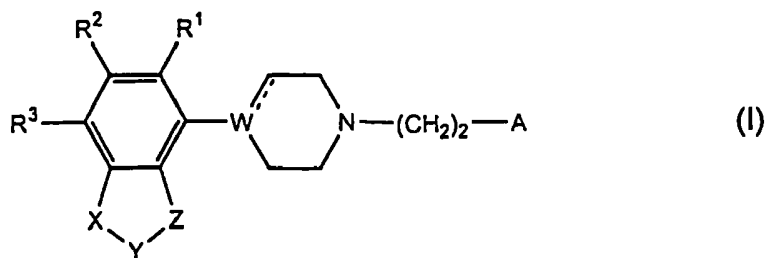
Roztoky do injekcií sa môžu pripraviť rozpustením aktívnej zložky a možných doplnkov v časti rozpúšťadla pre injekcie, výhodne sterilná voda, prispôsobenie roztoku na požadovaný objem, sterilizácia roztoku a plnenie do požadovaných ampúl alebo fľaštičiek. Každý vhodný doplnok konvenčne použitý v oblasti môže byť pridaný, ako napríklad pružné činidlo, konzervačné látky, antioxidanty, atď.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu alebo tie, ktoré sa vyrobia v súlade s týmto vynálezom môžu byť podávané hociktorou vhodnou cestou, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, práškov, sirupov atď. alebo parenterálne vo forme roztokov pre injekcie. Na prípravu takýchto zlúčenín, sa môžu použiť metódy známe v oblasti, a hociktoré farmaceutický prípustné nosiče, riedidlá, vehikulá, alebo iné doplnky normálne použité v oblasti.

Obyčajne, zlúčeniny podľa vynálezu sú podávané v jednotkových dávkových formách obsahujúcich uvedené zlúčeniny v množstve od okolo 0,01 do 1000 mg. Celková denná dávka je obyčajne v rozsahu od 0,05 až 500 mg a najvýhodnejšie od 0,1 do 50 mg aktívnej zlúčeniny podľa vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty všeobecného vzorca I



ich enantioméry alebo ich zmesi, alebo ich adičné soli s kyselinami,

kde

X je $-O-$, $-S-$, alebo $-CR^4R^5-$; a

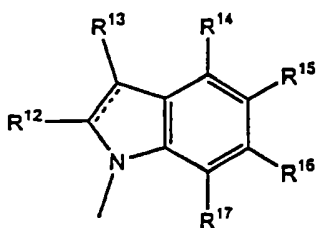
Y je $-CR^6R^7-$, $-CR^6R^7-CR^8R^9-$, alebo $-CR^6=CR^7-$; alebo

X a Y spolu tvoria skupinu $-CR^4=CR^5-$, alebo $-CR^4=CR^5-CR^6R^7-$;

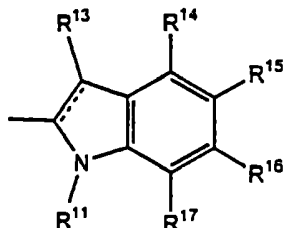
Z je $-O-$, alebo $-S-$;

W je N, C alebo CH;

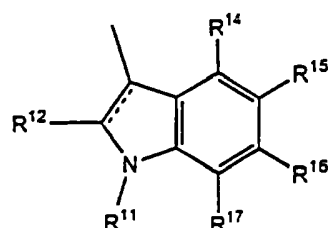
A je skupina vybraná zo skupiny vzorcov II, III a IV



(II)



(III)



(IV)

kde prerušovaná čiara znamená voliteľnú väzbu;

R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenajú každý nezávisle vodík, halogén, trifluórmetyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, alkoxy, hydroxy, formyl, acyl, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, alkoxykarbonylamino, aminokarbonylamino, alkylaminokarbonylamino, dialkylaminokarbonylamino, nitro, kyanoskupinu;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 sú každý nezávisle vybraný z vodíka alebo alkylu; a

R^{11} je vybraný z vodíka, alkylu, alkenylu, alkynylu, cykloalkylu, arylu, arylalkylu, acylu a formylu.

2. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1, kde Z je -O-.

3. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1, kde Z je -S-.

4. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1, kde A je skupina vzorca II.

5. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1, kde A je skupina vzorca III.

6. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1, kde A je skupina vzorca IV.

7. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 2, kde A je skupina vzorca II.

8. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 2, kde A je skupina vzorca III.

9. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 2, kde A je skupina vzorca IV.

10. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 3, kde A je skupina vzorca II.

11. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 3, kde A je skupina vzorca III.

12. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 3, kde A je skupina vzorca IV.

13. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nárokov 1 až 12, kde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 je vybrané z vodíka alebo metylu.

14. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1, vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2-metyl-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,2,5-trimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-4-chlór-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-metoxý-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(5-chlór-2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(5-chlór-3,3-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(6-chlór-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-4-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(7-chlór-1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
2-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,

1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-2,3-dihydroindol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxín-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol, a
3-[2-[4-(1,3-benzodioxoán-4-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(6-chlór-1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
5-chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiofén-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzotiopyrán-8-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
6-chlór-3-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzofurán-7-yl)piperidín-1-yl]etyl]-5-bróm-1*H*-indol,
1-acetyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-4-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
1-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,

1-[2-[4-(2,3-dihydrobenzofurán-7-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-2,3-dihydro-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-butyl-1*H*-indol,
1-alyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-propargyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1-metyl-1*H*-indol,
3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-indol,
1-alyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol,
1-acetyl-3-[2-[4-(1,4-benzodioxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1,4-ditián-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1,4-ditián-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1,4-ditián-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1-tia-4-oxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-chlór-1*H*-indol,
3-[2-[4-(benzo-1-tia-4-oxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-6-chlór-1*H*-indol, a
3-[2-[4-(benzo-1-tia-4-oxán-5-yl)piperazín-1-yl]etyl]-5-fluór-1*H*-indol,
alebo ich adičné soli s kyselinami.

15. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nárokov 1 až 14 alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou a najmenej jeden farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo.

16. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 1 až 14 alebo ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami na použitie na liečenie porúch alebo chorôb živočíchov, vrátane ľudí, ktoré kladne reagujú na inhibíciu spätnej absorpcie serotonínu a antagonismus 5-HT_{1A} receptorov.

17. Indolové alebo 2,3-dihydroindolové deriváty podľa nároku 16, kde chorobou alebo poruchou je afektívna choroba, zahrnujúca depresiu, psychózu, poruchy úzkosti, zahrnujúce všeobecnú poruchu úzkosti, panickú poruchu a obsedantno-kompulzívna poruchu.

18. Použitie zlúčeniny podľa nárokov 1 až 14 alebo farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinami na prípravu liečiva na liečenie chorôb alebo porúch kladne reagujúcich na inhibíciu spätnej absorpcie serotonínu a antagonizmus 5-HT_{1A} receptorov.

19. Použitie zlúčeniny podľa nároku 16, kde chorobou alebo poruchou je afektívna choroba, zahrnujúca depresiu, psychózu, poruchy úzkosti zahrnujúce všeobecnú poruchu úzkosti, panickú poruchu a obsedantno-kompulzívnu poruchu.