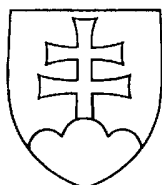


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **19. 11. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 200002914**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 11. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **ES**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB01/02211**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/44170**

(11), (21) Číslo dokumentu:

620-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D409/00

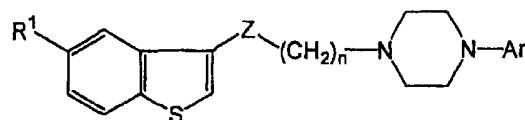
(71) Prihlasovateľ: **Laboratorios Vita, S. A., Sant Joan Despi, Barcelona, ŠPANIELSKO;**

(72) Pôvodca: **Del Castillo Nieto Juan Carlos, Barcelona, ŠPANIELSKO;**
Lasheras Aldaz Berta Esperanza, Baranain, ŠPANIELSKO;
Monge Vega Antonio, E-Cizur-Menor, ŠPANIELSKO;
Mourelle Mancini Marisabel, Barcelona, ŠPANIELSKO;
Del Rio Zambrana Joaquin, Madrid, ŠPANIELSKO;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty benzotiofenových zlúčenín, spôsob ich prípravy a ich použitie**

(57) Anotácia:
Popisujú sa deriváty benzotiofénu vzorca (I) a spôsob ich prípravy, zodpovedajúce kompozície a ich použitie na prípravu liečiva na liečenie neurologických ochorení. Tieto zlúčeniny sa správajú ako inhibítory spätnej absorpcie serotoninu a vykazujú vysokú afinitu k receptoru 5-HT_{1A}.

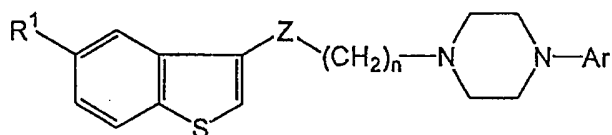


(I)

01-849-03-Če

Deriváty benzotiofénových zlúčenín, spôsob ich prípravy a ich použitieOblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových derivátov benzotiofénu, ich solí, solvátov, optických izomérov, geometrických izomérov a polymorfov.



(I)

Predkladaný vynález sa taktiež týka spôsobu prípravy týchto derivátov benzotiofénu a ich príslušných kompozícií a ich použitia pri príprave týchto farmaceutických kompozícií určených na liečenie neurologických ochorení.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa používajú hlavne pri liečení úzkosti a/lebo depresie, pretože sú antidepresívnymi činidlami s duálnou aktivitou: inhibujú spätnú absorpciu serotonínu a afinitu k receptoru 5-HT_{1A}.

Doterajší stav techniky

Liečivá na liečenie depresie existujú približne 30 rokov. Ako prvý inhibítor monoaminoxidázy (inhibítor MAO), iproniazid, tak prvé tricyklické antidepresívum (TCA), imipramín, boli uvedené na trh na konci päťdesiatych rokov

minulého storočia. Antidepresíva druhej generácie boli značne vylepšené oproti tradičným tricyklickým antidepresívam a IČeverzibilným a nešpecifickým inhibítorm MAO. Aj napriek tomu však majú aj naďalej vedľajšie účinky a, čo je ešte významnejšie, latentná doba do prejavenia liečebného účinku zostáva príliš dlhá na to, aby sa liečenie mohlo považovať za optimálne.

Poslednou triedou antidepresív uvedených na trh sú selektívne inhibítory reabsorpcie serotonínu, pričom k významným patria: fluoxetín (Lilly ES 433720), paroxetín (Ferrosan, ES 422734) a sertralín (Pfizer, ES 496443). Táto trieda zlúčenín predstavuje značný stupeň štruktúrnej odlišnosti v porovnaní s inými typmi inhibítorov reabsorpcie serotonínu, ako sú tricyklické antidepresíva. Z dôvodu svojej štruktúrnej odlišnosti vykazujú tieto zlúčeniny vysokú selektivitu k receptoru serotonínu. Ich spojenie s α a β adrenergickými, dopaminergickými, histamínovými a muskarinickými receptormi nie je v skutočnosti nijako významné. Predpokladá sa, že to môže byť spôsobené značnou štruktúrnou podobnosťou s farmakoformom, ktorý je zodpovedný za špecifickosť a relatívnu afinitu so zodpovedajúcim receptorom serotonínu.

Medzi najčastejšie nežiadúce vedľajšie účinky inhibítorov reabsorpcie serotonínu patria tie, ktoré sú spojené s gastrointestinálnymi zmenami. Väčšina z nich taktiež spôsobuje inhibíciu hepatického metabolizmu ďalších liečiv, so zodpovedajúcimi farmakodynamickými interakciami, a takiež dochádza k opozdenému začiatku ich antidepresívneho pôsobenia.

Na základe tohto stavu techniky bola jasná potreba pokračovať vo vývoji a vytvoriť tretiu generáciu antidepresív. Ak sa má

antidepresívum považovať za antidepresívum tretej generácie, musí plniť nasledujúce štyri kritériá:

1. Rýchlejšie pôsobenie
2. Širšie spektrum účinnosti
3. Menej vedľajších účinkov
4. Bezpečnejšia situácia pokiaľ sa jedná o predávkovanie.

Z týchto štyroch bodov predstavuje prvý bod najväčšiu výzvu pre výskum v oblasti antidepresív, pretože pacienti trpiaci depresiami sú poškodzovaní skutočnosťou, že liečivo nezačne prejavovať svoj liečebný účinok skôr, ako za niekoľko týždňov od začiatku liečenia.

Zdá sa, že dôvodom oneskorenia zmiernenia ochorenia po liečení inhibítormi spätnej absorpcie monoamínu je proces desenzitizácie presynaptických receptorov 5-HT_{1A}, čo znamená, že pokiaľ nedôjde k tejto desenzitizácii, je serotoninergný tonus znížený.

Z toho, čo bolo uvedené vyššie vyplýva, že liečba antidepresívami, ktorá, okrem inhibície spätnej absorpcie serotonínu, taktiež zahŕňa rýchle blokovanie alebo desenzitizáciu somatodendritických autoreceptorov 5-HT_{1A}, by mohla zlepšiť aktivitu antidepresíva tým, že spôsobí rýchly vzrast koncentrácie serotonínu v serotoninergných zakončeníach. V tomto ohľade sa predpokladá, že by sa inhibítory spätnej absorpcie serotonínu mohli podávať spoločne so selektívnymi antagonistami receptorov 5-HT_{1A}, ako je pindolol (Artigas F. a kol. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51, 248-251 (1994); Blier P. a kol. *J. Clin. Pharmacol.* 15, 217-222 (1995)), aby sa podporil rýchlejší začiatok tohto

antodepresívneho pôsobenia. Táto teória viedla výskumníkov k myšlienke, že pridanie produktov, ktoré blokujú autoreceptory 5-HT_{1A}, by mohlo preventívne pôsobiť proti spusteniu tohto negatívneho spätného systému a zvýšiť účinok inhibítorov spätnej absorpcie serotonínu.

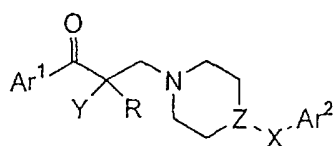
V patente spoločnosti Lilly (EP 687472) sa popisuje zvýšenie účinku inhibítorov spätnej absorpcie serotonínu pomocou zvýšenia biologickej dostupnosti určitých mozgových neurotransmitérov (medzi ktoré patrí serotonín), pomocou kombinácie inhibítorov spätnej absorpcie serotonínu so selektívnymi antagonistami receptorov 5-HT_{1A}.

Bolo by teda potrebné nájsť zlúčeniny, ktoré majú túto duálnu aktivitu, to znamená inhibítory spätnej absorpcie serotonínu s afinitou k receptorom 5-HT_{1A}.

V nedávnej dobe boli nájdené nové deriváty benzotiofénu, ktoré majú túto duálnu aktivitu a ktoré sú teda potenciálne vhodné na liečenie depresívnych stavov.

V literatúre sú opísané zlúčeniny, ktoré majú niektoré podobné rysy, ako zlúčeniny popísané podľa predkladaného vynálezu.

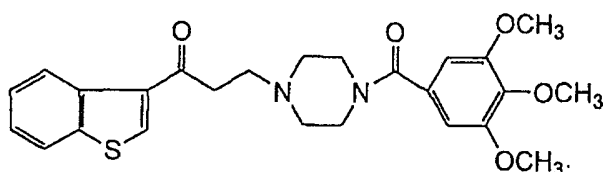
Medzinárodné patentové prihlášky WO 9616052 a WO 9615792 popisujú zlúčeninu vzorca:



kde Z je atóm dusíka alebo skupina CH, a Ar¹ môže byť benzotiofénový kruh. V týchto zlúčeninách nie je aromaticný

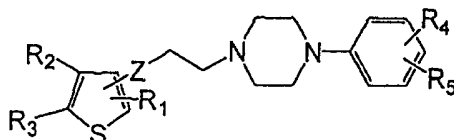
kruh (Ar^2) viazaný priamo na piperazínový kruh pomocou $Z=N$, ale prostredníctvom mostíka X (CH_2 , CO , atď.).

Ďalej sa v patente DE 2360545 popisujú piperazíny, ktoré zahŕňajú zlúčeninu vzorca:



V tomto benzotiofénovom deriváte, rovnako ako v predchádzajúcom prípade, nie je piperazínový kruh viazaný priamo k aromatickému kruhu, ale prostredníctvom mostíka, v tomto prípade skupiny $C=O$.

Medzinárodná patentová prihláška WO 9902516 od rovnakého prihlasovateľa ako táto prihláška, uvádza deriváty tiofénu a benzotiofénu nasledujúceho všeobecného vzorca:

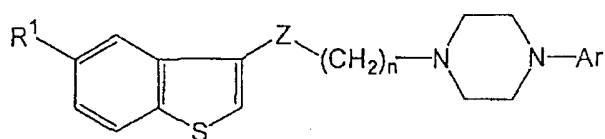


kde R_4 a R_5 predstavujú nezávisle od seba rôzne substituenty alebo môžu spoločne tvoriť benzénový kruh kondenzovaný na fenylový kruh.

Predkladaný vynález popisuje nové deriváty benzotiofénu s vyššou inhibičnou aktivitou vzhľadom na spätnú absorpciu serotonínu, ktoré ďalej majú vysokú afinitu k receptoru $5-HT_{1A}$.

Podstata vynálezu

Predmetom podľa predkladaného vynálezu sú nové deriváty benzotiofénu všeobecného vzorca I:



(I)

kde:

n je 1, 2 alebo 3;

Z je skupina $C=O$ alebo skupina $-CHOH$;

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-OR^2$, nitroskupina, kyano-skupina, skupina $-NR^3R^4$, skupina $-COR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-O-COR^2$, skupina $-SO_2NR^3R^4$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-SR^2$, alebo skupina $-CONR^3R^4$;

R^2 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina;

R^3 a R^4 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, alebo inak R^3 spoločne s R^4 tvoria morfolínovú skupinu, tiomorfolínovú skupinu alebo piperazínovú skupinu;

Ar je prípadne substituovaný bicyklický systém tvorený benzo-kondenzovanou heterocyklickou skupinou s 5, 6 alebo 7 atómami v kruhu, nasýtený alebo nenasýtený a obsahujúci 1, 2 alebo 3

heteroatómy vybraté zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry;

a ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty alebo akékoľvek geometrické izoméry, optické izoméry alebo polymorfy.

V tomto popise znamená termín „farmaceuticky prijateľný solvát“ hydrát alebo solvát s alkoholom, ktorý obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka.

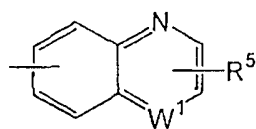
Termín „farmaceuticky prijateľná soľ“ znamená podľa predkladaného vynálezu kyslé adičné soli tvorené s anorganickými a organickými kyselinami, ako sú okrem iných hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty, fosfáty, formiáty, mesyláty, citráty, benzoáty, fumaráty, maleáty, laktáty a sukcináty. Ak sa soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I tvorí s dikarboxylovou kyselinou, ako je kyselina jantárová, soľ môže obsahovať jeden až dva móly zlúčeniny všeobecného vzorca I na mól kyseliny.

Termín „optické izoméry“ zahŕňa optické izoméry (R a S), keď Z znamená skupinu -CHOH, a taktiež ich enantiomérne zmesi.

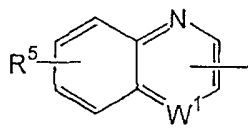
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú prekvapivý inhibičný účinok na spätnú absorpciu serotonínu vyššiu, ako zlúčeniny opísané v Medzinárodnej patentovej prihláške WO 9902516, ktorá predstavuje najbližšiu oblasť techniky vzhľadom na túto prihlášku, pričom sa zachovávajú hodnoty rovnakého rádu u afinity k receptoru 5-HT_{1A}.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých je počet heteroatómov 1 alebo 2.

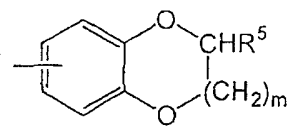
Ar je teda výhodne:



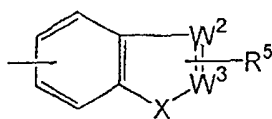
A



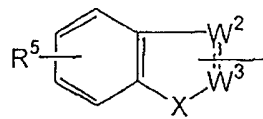
B



C



D



E

kde:

m je 0, 1 alebo 2;

W^1 je skupina CH alebo atóm dusíka;

W^2 a W^3 sú nezávisle od seba rovnaké alebo rôzne a nadobúdajú významy skupiny CH, CH_2 alebo atómu dusíka;

X je atóm dusíka, atóm kyslíka alebo atóm síry;

R^5 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka substituovaná hydroxylovou skupinou alebo atómom halogénu, atóm halogénu, skupina $-OR^6$, nitroskupina, kyanoskupina, skupina $-NR^7R^8$, skupina $-COR^6$, skupina $-SO_2NR^7R^8$, skupina $-SO_2R^6$, skupina $-SR^6$, alebo skupina $-CONR^7R^8$;

R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina;

R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, alebo inak R^7 spoločne s R^8 tvoria morfolínovou skupinu, tiomorfolínovú skupinu alebo piperazínový kruh.

n je výhodne 2.

R¹ je výhodne atóm halogénu, nitroskupina, hydroxylová skupina, atóm vodíka alebo metylová skupina.

Výhodné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vybraté zo skupiny, ktorú tvorí:

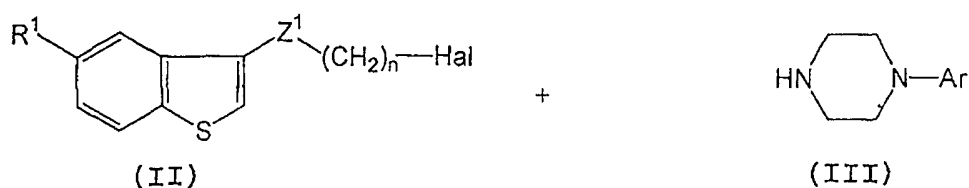
- 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

- 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-2-yl)piperazin-1-yl]-propan-1-ol
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-6-yl)piperazin-1-yl]-propan-1-ol
- 1-(5-hydroxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol.

Predmetom podľa predkladaného vynálezu je taktiež spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ich farmaceuticky prijateľných solí alebo solvátov.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu sa vyznačuje tým, že zahŕňa:

substitučnú reakciu skupiny Hal zlúčeniny všeobecného vzorca II vhodným piperazínom všeobecného vzorca III



kde:

n , R^1 a Ar majú rovnaký význam, ako bolo uvedené vyššie,

Hal je atóm halogénu,

Z^1 je skupina $C=O$, alebo skupina $CHOR^9$ y

R^9 je atóm vodíka alebo skupina chrániaca alkoholovú skupinu;

v prítomnosti inertného rozpúšťadla a organickej alebo anorganickej bázy;

a potom, ak je to vhodné, uskutočnenie jedného alebo viacerých nasledujúcich prípadných krokov:

- prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca I na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I;
- elimináciu akejkoľvek chrániacej skupiny;
- prípravu farmaceuticky prijateľnej soli zlúčeniny všeobecného vzorca I a/lebo jej farmakologicky prijateľného solvátu.

Podľa tohto spôsobu sa môžu pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde Z je ketón $C=O$, a zlúčeniny všeobecného vzorca Ib, kde Z je skupina $CHOH$.

Reakcia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle a v prítomnosti bázy. Výhodne je menované inertné rozpúšťadlo vybrané zo skupiny, ktorú tvoria tetrahydrofurán, dichlormetán, toluén alebo dimetylformamid a menovaná organická alebo anorganická báza je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí uhličitan draselný, hydrogénuhličitan draselný, trietylamín a diizopropylamín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde $Z^1 = C=O$, sa môžu pripraviť podľa postupov, opísaných v literatúre:

- ak $n=1$, vychádza sa z acetylbenzo[b]tiofénu, ktorý je poprípade substituovaný (Majumdar, K.C. and Thiagarajan, ŠS; *Int. J. Sulphur Chem.*; A; 2; n°2, (1972) 93-103)
- ak $n=2$ alebo 3, reakciou benzotiofénu poprípade substituovaného halogénalkylhalidom ($Hal-(CH_2)_n-C(O)Hal$) v prítomnosti chloridu hlinitého (WO 9902516).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde $Z^1 = \text{CHOR}^9$, sa môžu pripraviť pomocou redukcie zodpovedajúcich ketónov pomocou obvyklých postupov opísaných v literatúre na redukciu ketónov, po ktorej poprípade nasleduje chránenie alkoholu.

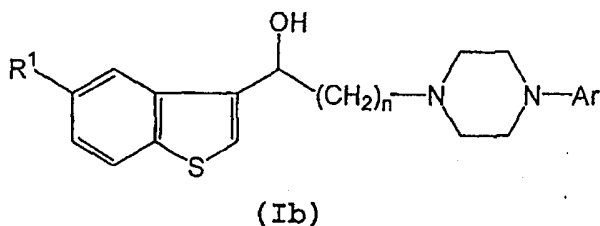
Piperazíny všeobecného vzorca III sa môžu pripraviť podľa postupov, opísaných v literatúre. Napríklad:

- 1-(2-chinolil)piperazín (Quipazín) sa pripraví podľa postupu opísaného v US 4487773.
- 1-(3-chinolil)-piperazín sa pripraví pomocou postupu, opísaného v patente EP 802173.
- 1-(4-chinolil)-piperazín sa pripraví pomocou postupu opísaného v M.D. Abel a kol. *J. Het.Chem.* (1996) 415.
- 1-(5-chinolil)-piperazín sa pripraví pomocou postupu opísaného v EP 279598.
- 1-(6-chinolil)-piperazín, 1-(8-chinolil)-piperazín a 1-(2-metylchinolil)-piperazín sa pripraví podobným postupom ako 1-(5-chinolil)-piperazín, pričom sa vychádza z 6-aminochinolínu, 8-aminochinolínu a 2-metyl-8-aminochinolínu, v tomto poradí.
- Indol-4-yl-piperazín sa pripraví pomocou postupu, opísaného v WO 9533725.
- 4-(1-piperazinil)indol-2-etylkarboxylát sa pripraví pomocou podobného postupu, ako je popísané v WO 9415919 pre zodpovedajúci ester kovu. Podobne 6-(1-piperazinyl)indol-2-etylkarboxylát sa pripraví z 6-aminoindol-2-etylkarboxylátu.

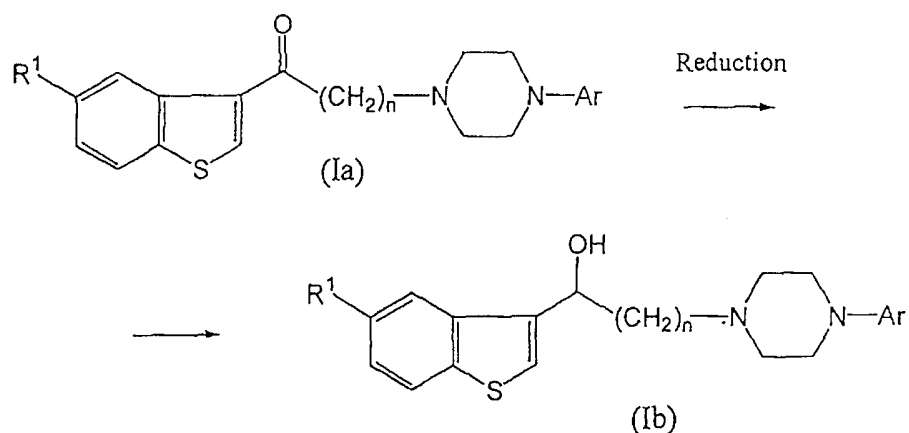
- 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxo-5-yl)-piperazín sa pripraví pomocou postupu, opísaného v J.L. Peglion a kol. (*J. Med. Chem.*, (1995) 38.4044-4055).
- 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxo-6-yl)-piperazín sa pripraví podobným postupom, ako predchádzajúca zlúčenina, pričom sa vychádza z 6-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxánu.
- 1-(3,4-dihydro-2H[1.5]-benzodioxepin-6-yl)-piperazín sa pripraví pomocou postupu, opísaného v Wijngaarden J. a kol. (*J. Med. Chem.* (1988) 31, 1934-1940).
- 1-(benzo[1.3]dioxol-4-yl)-piperazín sa pripraví podobným spôsobom, ako piperazín, opísaný vyššie z 4-benzo[1.3]dioxol-4-ylamínu.

Okrem všeobecných postupov opísaných vyššie, sa alkoholy všeobecného vzorca Ib môžu taktiež pripraviť pomocou redukcie ketónov všeobecného vzorca Ia.

Deriváty alkoholu všeobecného vzorca Ib



sa môžu pripraviť redukciou ketónov Ia:



kde n , R^1 a Ar majú význam definovaný vyššie,

a) v prítomnosti redukčného činidla pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v inertnom rozpúšťadle; alebo

b) pomocou katalytickej hydrogenácie;

a potom, ak je to nevyhnutné, sa môžu uskutočniť nasledujúce prípadné kroky:

- prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca Ib na inú zlúčeninu všeobecného vzorca Ib;
- eliminácia akejkoľvek chrániacej skupiny;
- príprava farmakologicky prijateľnej soli zlúčeniny vzorca Ib a/lebo jej farmakologicky prijateľného solvátu.

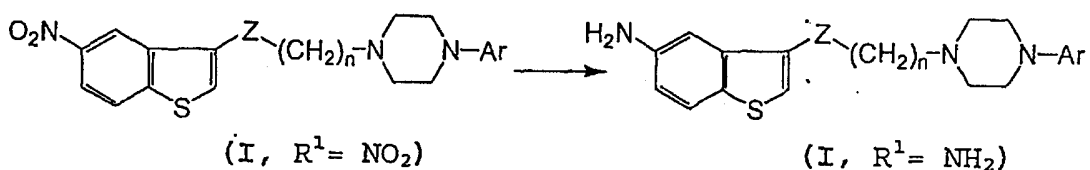
Výhodne je menovaným redukčným činidlom hydrid kovu, ako je bórohydrid sodný a menovaným rozpúšťadlom je alkohol, výhodne metyl alebo etylalkohol.

Výhodne sa reakčná teplota pohybuje medzi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotou varu alkoholu, výhodne je to teplota varu alkoholu.

Redukčnú reakciu môže taktiež v niektorých prípadoch v závislosti od významu R^1 doprevádzať transesterifikácia alebo hydrolýza.

Tretí spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I sa skladá z transformácie substituentu na zlúčenine všeobecného vzorca I na iný substituent pomocou spôsobov, opísaných v literatúre za získania inej zlúčeniny zodpovedajúcej štruktúrnej zlúčenine všeobecného vzorca I.

Jedným príkladom tohto typu transformácie je redukcia aromatickej nitroskupiny pomocou postupov, opísaných v literatúre na aminoskupinu tak, ako je to popísané ďalej.



Redukcia nitroskupiny sa môže uskutočňovať pomocou hydrogenácie v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium na uhlí alebo Raneyov nikel.

Redukčná reakcia nitroskupiny, ak $Z = \text{CHOH}$, sa môže taktiež prevádzať pomocou hydracínu a Raneyovho niklu.

Ak je to potrebné, môžu sa izomérne formy zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí pripraviť ako jednotlivé izoméry za použitia vhodných chemických postupov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podávať ako také alebo ako farmaceutické kompozície, ktoré tiež obsahujú farmaceuticky prijateľné prísady.

Predmetom podľa predkladaného vynálezu sú teda také kompozície, ktoré obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát alebo akýkoľvek jej geometrický izomér, optický izomér alebo polymorf v terapeuticky aktívnom množstve a vhodné množstvo farmaceuticky prijateľného nosiča na použitie pri liečení neurologických ochorení.

Kompozície podľa predkladaného vynálezu sú výhodne určené na perorálne podávanie, no môžu byť tiež upravené do iných foriem na podávanie, ako sú injekčné formy alebo formy na perkutánnu absorpciu.

Tablety a kapsuly sú výhodnými formami na podávanie, aj keď sa môžu použiť taktiež iné formy, ako sú prášky vo vrecúškach.

V súlade s bežnou farmaceutickou praxou môžu k prísadám patriť riedidlá, rozvoľňovadlá, zmáčadlá, lubrikanty, farbivá, arómy alebo ďalšie vhodné prísady.

Medzi typické prísady patrí napríklad mikrokryštalická celulóza, škrob, polyvinylpyrolidon, stearát horečnatý alebo laurylsulfát sodný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I pôsobia ako inhibítory spätnej absorpcie serotonínu a vykazujú afinitu k receptoru 5-HT_{1A} a sú preto potenciálne vhodné na liečenie neurologických ochorení, ako je depresia, psychózy, úzkosť, panické záchvaty, obsesívne kompulzívne ochorenie a poruchy výživy.

V súlade s vyššie uvedenými skutočnosťami je predmetom podľa predkladaného vynálezu taktiež zlúčenina všeobecného vzorca I, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát alebo

akýkoľvek geometrický izomér, optický izomér alebo polymorf na použitie ako inhibítor spätnej absorpcie serotonínu a antagonista alebo agonista receptoru 5-HT_{1A}.

Predmetom podľa predkladaného vynálezu je taktiež použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu alebo akéhokoľvek geometrického izoméru, optického izoméru alebo polymorfu na výrobu liečiva na liečenie neurologických ochorení, ako je depresia, psychózy, úzkosť, panické záchvaty, obsesívne kompulzívne ochorenie a poruchy výživy.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Ďalej uvádzame príklady uskutočnenia vynálezu, ktoré slúžia len ako ilustrácia a v žiadnom prípade neobmedzujú jeho rozsah.

Syntetické príklady

Metóda A

Príklad 1

hydrochlorid 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-onu

1,7 g (5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-onu (7×10^{-3} mol) pripraveného podľa postupu, opísaného v EN 2128266, sa reaguje s 1,5 g 1-(8-chinolil)-piperazínu (7×10^{-3} mol) a 0,97 g (7×10^{-3} mol) hydrogénuhličitanu draselného v 50 ml tetrahydrofuráne. Po 24 hodinách varu za trepania sa tetrahydrofurán odstráni pomocou rotačnej vákuovej odparky a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie na silikagéli za

elúcie zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 95/5. Získa sa produkt, ktorý tuhne pri trepaní v 2-propanolu.

Takto sa získa 1,4 g (výťažok 50 %) pevnej látky, ktorá sa rozpustí v acetóne a hydrochlorid sa zráža reakciou s $\text{HCl}_{(\text{c})}$.

Teplota topenia: 215-217 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1673 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 3,38 (šs, 12H, CH_2 -s); 7,19 (d, 1H, H_3' , $J = 7,02$); 7,36-7,60 (m, 4H, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_7 + \text{H}_8$); 8,18 (c, 2H, $\text{H}_4 + \text{H}_7$); 8,33 (d, 1H, H_4' , $J = 8,27$); 8,88 (d, 1H, H_2' , $J = 2,95$); 9,22 (s, 1H, H_2); 11,34 (šs, 1H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 255 (1), 213 (11), 206 (51), 179 (100), 157 (23).

Podľa postupu opísaného v príklade 1 a nahradením 1-(chinalil)-piperazínu za zodpovedajúci piperazín, sa získajú nasledujúce produkty:

Príklad 2

dihydrochlorid 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-onu

Teplota topenia: 230-232 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1662 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,63 (s, 3H, CH_3); 2,72 (d, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2,82 (d, 2H, COCH_2CH_2); 3,29 (t, 6H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2 + \text{COCH}_2$); 7,36-7,88 (m, 5H, chinaldín); 8,16-8,28 (m, 1H, H_6); 8,32 (dd, 1H, H_7 , $J_{\text{F7}} = 5,84$); 8,71 (d, 1H, H_4 , $J_{\text{F4}} = 7,94$); 9,27 (s, 1H, H_2); 11,56 (šs, 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 206 (52), 179 (100), 171 (45), 143 (40).

Príklad 3

hydrochlorid 1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-onu

Teplota topenia: 191-193 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 1668 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 3,05 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 3,23 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3,60 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3,72 (t, 2H, COCH_2); 4,24 (šs, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6,55 (d, 2H, H_6+H_8); 6,76 (t, 1H, H_7); 7,40 (ddd, 1H, H_6 , $J_{67}=8,94$, $J_{46}=2,5$); 8,18 (c, 1H, H_7); 8,30 (dd, 1H, H_4 , $J_{F4}=10,7$); 9,20 (s, 1H, H_2); 10,83 (šs, 1H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 247 (1), 233 (2), 220 (29), 206 (30), 178 (100).

Príklad 4

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Teplota topenia: 76-78 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3397 (m, NH); 1661 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,69 (šs, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2,83 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3,10 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3,31 (t, 2H, COCH_2CH_2); 6,41 (t, 2H, H_3+H_5); 6,97 (q, 2H, H_6+H_7); 7,33 (c, 1H, H_2); 7,80 (d, 1H, H_6 , $J_{67}=8,00$); 8,12 (c, 1H, H_7); 8,30 (d, 1H, H_4 , $J_{F4}=10,7$); 9,13 (s, 1H, H_2); 10,98 (s, 1H, NH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie) : 213 (7), 206 (50), 201 (49), 179 (100), 159 (88).

Príklad 5

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(6-propyléndioxyfenyl)-piperazin-1-yl]propan-1-on

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1670 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,20 (q, 2H, CH_2); 2,73 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2,95 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3,09 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3,25 (t, 2H, COCH_2); 4,25 (q, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$), 6,63 (t, 2H, H_9+H_7), 6,84 (t, 1H, H_8), 7,20 (dd, 1H, H_6 , $J_{67}=8,44$, $J_{46}=2,5$); 7,79 (c, 1H, H_7); 8,41 (s, 1H, H_2); 8,48 (dd, 1H, H_4 , $J_{F4}=10,76$).

Príklad 6

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(4-metyléndioxyfenyl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Teplota topenia: 84-86 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1667 (s, C=O) .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ (ppm): 2,68 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2,92 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3,19 (t, 6H, $\text{COCH}_2+\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,91 (s, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 6,46 (c, 2H, H_5+H_7), 6,75 (t, 1H, H_6), 7,20 (ddd, 1H, H_6 , $J_{67}=8,44$, $J_{46}=2,5$); 7,77 (c, 1H, H_7); 8,37 (s, 1H, H_2); 8,46 (dd, 1H, H_4 , $J_{F4}=10,76$).

Príklad 7

dihydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-onu

Z 1,5 g (6,7 mmol) (benzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-onu a 1,4 g (6,7 mmol) 1-(8-chinolil)-piperazínu a podľa postupu opísaného v príklade 1 sa pripraví 1,3 g produktu vo forme voľnej bázy (výťažok 50 %).

Takto získaný produkt sa rozpustí v acetóne a zráža sa ako dihydrochlorid pridaním $\text{HCl}_{(c)}$.

Teplota topenia: 150-152 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1658 (s, C=O) .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 3,38 (šs, 12H, $\text{CH}_2\text{-s}$); 7,24 (t, 1H, H_3); 7,41-7,63 (m, 4H, $\text{H}_4+\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7$); 8,35-8,55 (m, 2H, H_5+H_6); 8,68 (d, 1H, H_4 , $J_{45}=7,15$); 8,70 (d, 1H, H_7 , $J_{67}=8,7$); 8,71 (dd, 1H, H_2); 9,15 (s, 1H, H_2); 9,35 (s, 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 401 (M^+ , 1), 213 (15), 188 (53), 161 (100).

Podľa postupu opísaného v príklade 7 a zámenou 1-(8-chinolil)-piperazínu za zodpovedajúci piperazín, sa pripravia nasledujúce zlúčeniny:

Príklad 8

dihydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)-piperazin-1-yl]propan-1-onu

Teplota topenia: 199-201 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1663 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,86 (s, 3H, CH_3); 3,28-3,96 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-s}$); 7,41-7,73 (m, 6H, $\text{H}_3+\text{H}_5+\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_6+\text{H}_7$); 8,11

(c, 1H, H₄); 8,50 (d, 1H, H₄, J₄₅= 8,04); 8,61 (t, 1H, H₇); 9,15 (s, 1H, H₂); 11,39 (šs, 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 227 (29), 188 (44), 171 (95), 161 (78), 143 (100).

Príklad 9

dihydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-onu

Teplota topenia: 183-185 °C

IČ (KBr) (cm⁻¹): 1664 (s, C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 3,11 (t, 6H, N¹(CH₂)₃); 3,55 (t, 4H, N⁴(CH₂)₂); 3,76 (d, 2H, COCH₂); 4,28 (d, 4H, O(CH₂)₂); 6,53 (d, 2H, H₆+H₈); 6,76 (t, 1H, H₇); 7,43-7,57 (m, 2H, H₅+H₆); 8,10 (dd, 1H, H₄, J₄₅= 8,3, J₄₆= 1,4); 8,61 (dd, 1H, H₇, J₆₇= 8,90, J₅₇= 1,5); 9,13 (s, 1H, H₂); 11,38 (šs, 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 220 (34), 188 (32), 178 (100), 161 (64), 149 (5).

Príklad 10

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Teplota topenia: 83-85 °C

IČ (KBr) (cm⁻¹): 3397 (m, NH); 1661 (s, C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 2,69 (šs, 4H, N¹(CH₂)₂); 2,83 (t, 2H, COCH₂CH₂); 3,10 (šs, 4H, N⁴(CH₂)₂); 3,31 (t, 2H, COCH₂CH₂); 6,41 (t, 2H, H₃+H₅); 6,91-7,04 (m, 2H, H₅+H₆); 7,24

(t, 1H, H₂); 7,43-7,56 (m, 2H, H₆+H₇); 8,10 (dd, 1H, H₄, J₄₅=8,3, J₄₆=1,7); 8,65 (d, 1H, H₇, J₇₆=8,1); 9,06 (s, 1H, H₂); 11,03 (s, 1H, NH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 389 (M⁺, 1), 201 (51), 188 (48), 161 (90), 159 (100), 144 (18).

Príklad 11

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinolin-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2,92 (šs, 4H, piperazín); 3,04 (t, 2H); 3,14 (šs, 4H, piperazín); 3,30 (t, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,38-7,64 (m, 4H); 7,80-7,92 (m, 2H); 8,37 (s, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,79 (d, 1H); 8,90 (d, 1H).

Príklad 12

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxyn-6-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2,68 (šs, 4H, piperazín); 2,94 (t, 2H, CH₂); 3,10 (šs, 4H, piperazín); 3,24 (t, 2H, CH₂); 4,22 (šs, 4H, benzodioxán); 6,42-6,46 (m, 2H); 6,79 (d, 1H); 7,39-7,56 (m, 2H); 7,86 (d, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,78 (d, 1H).

Príklad 13

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b]-[1,4]dioxepin-6-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2,10 (t, 2H, CH₂); 2,78 (šs, 4H, piperazín); 2,98 (t, 2H, CH₂); 3,08 (šs, 4H, piperazín); 3,24 (t, 2H, CH₂); 4,20-4,34 (m, 4H, benzodioxepín); 6,58-6,70

(m, 2H); 6,82 (t, 1H); 7,38-7,56 (m, 2H); 7,84 (d, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,79 (d, 1H).

Príklad 14

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-2-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Teplota topenia: 92-96 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1664 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,66 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2,94 (t, 2H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)$); 3,25 (t, 2H, CO- CH_2); 3,76 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 6,96 (d, 1H, H_3 , $J = 7,9$ Hz); 7,21-7,25 (m, 1H, H_6); 7,41-7,56 (m, 4H, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_5 + \text{H}_7$); 7,68 (d, 1H, H_4); 7,85-7,90 (m, 2H, $\text{H}_7 + \text{H}_8$); 8,33 (s, 1H, H_2); 8,74 (d, 1H, H_4).

Príklad 15

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Teplota topenia: 134-136 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1615 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,81-2,85 (m, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3,02 (t, 2H, CO-(CH_2)); 3,24-3,32 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 6,84 (d, 1H, H_3 , $J = 4,9$ Hz); 7,43-7,51 (m, 3H, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_6$); 7,65 (t, 1H, H_7); 7,85 (t, 1H, H_7); 7,99-8,06 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_8$); 8,35 (s, 1H, H_2); 8,71-8,79 (m, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_4$).

Príklad 16

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-3-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Teplota topenia: 112-114 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1665 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,75 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 2,96 (t, 2H, CO- CH_2); 3,21-3,36 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 7,31 (d, 1H, H_4 , $J = 1,9$ Hz); 7,37-7,53 (m, 4H, $\text{H}_6 + \text{H}_6 + \text{H}_6 + \text{H}_8$); 7,65 (dd, 1H, H_5 , $J = 6$ Hz; $J' = 2$ Hz); 7,86 (d, 1H, H_7); 7,97 (d, 1H, H_7 , $J = 8$ Hz); 8,32 (s, 1H, H_2); 8,74 (s, 1H, H_2), 8,78 (d, 1H, H_4).

Príklad 17

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-chinolin-6-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,78 (šs, 4H, piperazín); 2,98 (t, 2H, CH_2); 3,22-3,40 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 7,01 (d, 1H); 7,24-7,56 (m, 4H); 7,82-8,04 (m, 3H); 8,38 (s, 1H); 8,70-8,80 (m, 2H).

Príklad 18:

etyléster 6-[4-(3-benzo[b]tiofen-3-yl-oxo-propyl)-piperazin-1-yl]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,42 (t, 3H, CH_3); 2,80 (šs, 4H, piperazín); 3,00 (t, 2H, CH_2); 3,22-3,36 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 4,41 (q, 2H, CH_2); 6,58 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,08-7,14 (m, 2H); 7,39-7,56 (m, 2H); 7,86 (d, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,79 (d, 1H); 9,02 (šs, 1H, NH).

Príklad 19

etyléster 4-[4-(3-benzo[b]tiofen-3-yl-oxo-propyl)-piperazin-1-yl]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,39 (t, 3H, CH_3); 2,70 (šs, 4H, piperazín); 2,97 (t, 2H, CH_2); 3,18-3,34 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 4,38 (q, 2H, CH_2); 6,79 (s, 1H); 6,90 (dd, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,38-7,56 (m, 3H); 7,86 (d, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,79 (d, 1H); 8,81 (šs, 1H, NH).

Príklad 20

1-(5-metylbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

1. (5-metylbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-on

K 900 ml chloridu hlinitého rozpusteného v 36 ml suchého chloroformu v dusíkovej atmosfére sa prikvapká roztok 1 g (6,75 mmol) 5-metylbenzo[b]tiofénu a 0,6 ml (6,75 mmol) 2-chlórpropionylchloridu, rozpusteného v 70 ml suchého chloroformu. Po 24 hodinách sa k reakčnej zmesi pridá 50 ml 1,5N kyseliny chlorovodíkovej, nechá sa miešať 2 hodiny a zleje sa a organická fáza sa potom premyje zriedeným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Suší sa nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli za elúcie zmesí hexán/toluén (90:10).

(Výťažok: 80 %).

Teplota topenia: 100-102 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1675 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,61 (s, 3H, CH_3); 3,46 (c, 2H, ClCH_2); 3,46 (c, 2H, COCH_2); 7,26 (t, 1H, H_6); 7,75 (d, 1H, H_7); 8,29 (s, 1H, H_2); 8,59 (s, 1H, H_4).

2. 1-(5-metylbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa postupu, opísaného v príklade 1 a z (5-metylbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-onu a 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxyn-5-yl)piperazínu.

Teplota topenia: 132-133 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1673 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,46 (s, 3H, CH_3); 2,70 (šs, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2,93 (d, 2H, COCH_2CH_2); 3,06 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3,18 (d, 2H, COCH_2); 4,20-4,28 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6,47-6,57 (m, 2H, $\text{H}_6 + \text{H}_8$); 6,73 (t, 1H, H_7); 7,21 (s, 1H, H_6); 7,69 (d, 1H, H_7); 8,26 (s, 1H, H_2); 8,54 (s, 1H, H_4).

Príklad 21

1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

1. (5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-on

K 650 mg chloridu hlinitého rozpusteného v 20 ml suchého chloroformu sa v dusíkovej atmosfére prikvapká roztok 1 g ($5,58 \times 10^{-3}$ mol) 5-nitrobenzo[b]tiofénu a 0,65 ml ($6,64 \times 10^{-3}$ mol) 2-chlórpropionylchloridu rozpusteného v 40 ml suchého chloroformu. Zmes sa reaguje 24 hodín za teploty miestnosti a pridá se rovnaké množstvo chloridu hlinitého a chloridu kyseliny. Po 48 hodinách reakcie se pridá 100 ml 1,5N kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zleje a organická fáza sa premyje postupne zriedeným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Suší sa

nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí na kolóne silikagélu za elúcie zmesi hexán/toluén (25:75).
Výťažok: 30 %.

Teplota topenia: 128 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1670 (s, C=O); 1510, 1335 (s, NO₂).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 3,51 (t, 2H, CH₂C=O); 3,98 (t, 2H, CH₂Cl); 7,99 (d, 1H, H₇), 8,29 (dd, 1H, H₆); 8,49 (s, 1H, H₂); 9,64 (d, 1H, H₄).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 269 (M⁺; 17); 206 (100).

2. 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa postupu opísaného v príklade 1 a z (5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-onu a 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxyn-5-yl)piperazínu.

Teplota topenia: 168-171 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2,71 (t, 4H, N¹(CH₂)₂); 2,93 (t, 2H, COCH₂CH₂); 3,06 (t, 4H, N⁴(CH₂)₂); 3,23 (t, 2H, COCH₂); 4,20 (d, 4H, O(CH₂)₂); 6,47-6,57 (d, 2H, H₆+H₈); 6,73 (t, 1H, H₇); 7,33 (d, 1H, H₇); 8,22 (dd, 1H, H₆, J₆₇= 9,05, J₄₆= 2,01); 8,18-8,46 (s, 1H, H₂), 9,59 (d, 1H, H₄, J₄₆= 1,94).

Príklad 22

3-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)propan-1-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa postupu opísaného v predchádzajúcom príklade s použitím 4-piperazin-1-yl-1H-indolu ako piperazínu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,80 (šs, 4H, piperazín); 3,01 (t, 2H, CH_2); 3,22-3,36 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 6,54-6,60 (m, 2H); 7,02-7,16 (m, 3H); 7,88 (d, 1H); 8,22-8,32 (m, 2H); 8,50 (s, 1H); 9,62 (d, 1H).

Príklad 23

1-(5-acetoxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

1. 5-acetoxybenzo[b]tiofén

K 450 mg 5-hydroxybenzo[b]tiofénu (3×10^{-3} mol) v 5 ml benzénu sa v troch dávkach za varu pridá 1 ml anhydridu kyseliny octovej. Po 2 hodinách (sledované pomocou TLC) sa rozpúšťadlo odparí a pevná látka sa premyje studeným etanolom. Výťažok: 85 %.

Teplota topenia: 68°C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 1735 (s, C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH_3); 7,00 (dd, 1H, H_6); 7,23 (d; 1H, H_2); 7,43 (d, 1H, H_3); 7,47 (d; 1H, H_4); 7,78 (d, 1H, H_7).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 192 (M^+ , 17); 150 (100).

2. (5-acetoxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-on

K 1,04 g chloridu hliného rozpusteného v 25 ml suchého chloroformu sa v dusíkovej atmosfére prikvapká roztok 1,5 g

(7,81 mmol) 5-acetoxybenzo[b]tiofénu a 1 ml (7,81 mmol) 2-chlórpropionylchloridu rozpusteného v 50 ml suchého chloroformu. Po 24 hodinách reakcie sa prikvapká 0,5 ml kyseliny sírovej a 7,5 ml vody. Zmes sa nechá miešať a extrahuje sa dichlórmétánom. Suší sa nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí pomocou chromatografie na silikagéli za elúcie zmesi hexán/ toluén (25:75).

(Výťažok: 43 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,33 (s, 3H, CH_3); 3,08 (t, 2H, ClCH_2); 3,88 (t, 2H, COCH_2); 7,17 (dd, 1H, H_7 , $J_{67} = 8,64$); 7,83 (d, 1H, H_6 , $J_{67} = 8,61$); 8,34 (s, 1H, H_2); 8,48 (d, 1H, H_4 , $J_{46} = 2,2$).

3. 1-(5-acetoxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa postupu opísaného v príklade 1 z (5-acetoxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-chlórpropan-1-onu a 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxyn-5-yl)piperazinu ako východiskových látok.

Teplota topenia: 106-109 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 1261 (s, Ar-O); 1660 (s, C=O); 1757 (s, O-C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,72 (šs, 4H, CH_2); 2,92 (t, 2H, CH_2); 3,07 (šs, 4H, CH_2); 3,20 (t, 2H, CH_2); 4,24 (d, 4H, OCH_2); 6,48-6,57 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_7$); 6,74 (t, 1H, H_6); 7,14 (d, 1H, H_6); 7,80 (d, 1H, H_7); 8,33 (s, 1H, H_2); 8,46 (s, 1H, H_4).

Príklad 24

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]etan-
l-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 1-benzo[b]tiofen-3-yl-2-bróm-etanonu a 4-piperazin-1-yl-1H-indolu podľa postupu, ktorý je opísaný v príklade 1.

Teplota topenia (ako hydrochlorid): 297-300 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3360 (m, NH), 1672 (s, C=O)...

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,69 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 3,44 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3,85 (s, 2H, COCH_2); 6,53-6,62 (m, 2H, H_3+H_5); 7,08-7,16 (m, 2H, H_6+H_7); 7,44-7,50 (m, 2H, H_5+H_6); 7,87 (d, 1H, H_2); 8,17 (šs, 1H, H_4); 8,78 (d, 1H, H_7+H_2)

Príklad 25

1-Benzo[b]tiofen-3-yl-3-[4-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-
piperazin-1-yl]-propan-1-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 1-benzo[b]tiofen-3-yl-3-chlór-1-propanonu a 1-(7-benzofuranyl)piperazínu podľa postupu, opísaného v príklade 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm) 8,78 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,54-7,38 (m, 2H); 6,84-6,68 (m, 3H); 4,60 (t, 2H, OCH_2); 3,36-3,10 (m, 8H); 2,98 (t, 2H); 2,802,70 (m, 4H)

IČ: 2820 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1460 cm^{-1}

Príklad 26

1-(Benzo[b]tiofen-3-yl)-3-(4-benzo[b]tiofen-5-ylpiperazin-1-yl)propan-1-on

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 1-benzo[b]tiofen-3-yl-3-chlór-1-propanonu a 1-(5-benzotiofenil)piperazínu podľa postupu, ktorý je opísaný v príklade 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,78 (šs, 4H, CH_2); 3,00 (t, 2H, CH_2); 3,26 (šs, 4H, CH_2); 7,07 (d, 1H, H_6); 7,21-7,30 (m, 4H, $\text{H}_2+\text{H}_3+\text{H}_6+\text{H}_7$); 7,68-7,75 (m, 2H, H_5+H_6); 7,70 (d, 1H, H_4); 8,35 (s, 1H, H_2); 8,77 (d, 1H, H_4)

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 1656 (s, C=O).

Metóda B

Všeobecný postup

K 4 mmol ketónov z príkladov 1 až 26 rozpusteným v 50 ml metanolu ochladeného na 0 °C sa prikvapká roztok 4,2 mmol bórohydridu sodného, rozpusteného v 1,4 ml vody a 0,14 ml 2N hydroxidu sodného.

Zmes sa zahrieva 6 až 8 hodín do varu pod spätným chladičom a nechá sa cez noc pri teplote miestnosti.

Pridá sa 0,28 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a v prípade, že sa produkt zráža, pevná látka sa odfiltruje.

Ak sa produkt nezráža, zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa extrahuje medzi dichlórmetán a vodu. Organická fáza sa suší v 2-propanole 10 až 15 minút, potom se pevná látka filtruje alebo sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesi dichlórmetán/metanol 90/10.

Za účelom prípravy zodpovedajúceho hydrochloridu sa produkt po izolácii a zrážaní rozpustí v zmesi, mieša sa a pridá sa 1 ekvivalent $\text{HCl}_{(\text{c})}$. Zmes sa mieša, pokým sa hydrochlorid nevyzráža a potom sa filtruje.

Podľa tohto všeobecného postupu sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

Príklad 27

1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu, opísaného v príklade 1.

Teplota topenia: 89-91 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3102 (v, OH).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,52 (t, 2H, CH_2CHOH); 3,37 (šs, 12H, $\text{CH}_2\text{-s}$); 5,03 (t, 1H, CHOH), 5,66 (šs, 1H, OH); 7,09 (t, 2H, H_6+H_7); 7,19 (t, 1H, H_3); 7,23-7,28 (m, 3H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7$); 7,68 (s, 1H, H_2); 7,97 (c, 1H, H_4); 8,26 (d, 1H, H_4 , $J=7,40$); 8,82 (d, 1H, H_2).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 421 (M^+ , 11), 278 (2), 264 (2), 157 (100), 129 (49).

Príklad 28

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 3.

Teplota topenia: 147-150 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3360 (v, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,05 (q, 2H, CHOHCH_2); 2,64 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,13 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4,24 (d, 2H, 2He, $J = 5,6$); 4,30 (d, 2H, Ha, $J = 13,6$); 5,25 (t, 1H, CHOH); 6,55 (c, 2H, $\text{H}_6 + \text{H}_8$); 6,77 (t, 1H, H_7); 6,98–7,13 (m, 2H, $\text{H}_6 + \text{H}_4$); 7,44 (s, 1H, H_2); 7,75 (c, 1H, H_7).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 428 (M^+ , 13), 233 (94), 178 (100), 164 (34), 133 (44).

Príklad 29

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazina-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 4.

Teplota topenia: 170–173 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3414 (v, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 1,99 (d, 2H, CHOHCH_2); 2,55 (d, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 2,55 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,02 (s, 1H, CHOH); 5,64 (šs, 1H, OH); 6,41 (t, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_5$); 6,98 (t, 3H, $\text{H}_2 + \text{H}_6 + \text{H}_7$); 7,29 (s, 1H, H_2); 7,69 (d, 1H, H_4 , $J_{\text{F7}} = 4,92$); 7,76 (d, 1H, H_6 , $J_{46} = 2,48$); 8,01 (t, 1H, H_7).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie) 409 (M^+), 228 (25), 214 (100), 157 (16).

Príklad 30

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)piperazina-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 2.

Teplota topenia: 148-150 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3414 (v, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,37 (t, 2H, CHOHCH_2); 2,94 (s, 3H, CH_3); 3,38 (šs, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,76 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 5,11 (t, 1H, CHOH); 7,37-7,45 (m, 2H, H_6+H_7); 7,54-7,85 (m, 5H, $\text{H}_6+\text{H}_7+\text{H}_5+\text{H}_4+\text{H}_2$); 7,97-8,07 (m, 1H, H_4); 8,67 (d, 1H, H_3); 12,21 (šs, 1H, OH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie) : 435 (M^+ , 6), 278 (2), 197 (13), 184 (17), 171 (100), 158 (28).

Príklad 31

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(6-propyléndioxy-fenyl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 5.

Teplota topenia: 125-127 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3414 (m, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,03 (q, 2H, CH_2); 2,17 (t, 2H, CHOHCH_2); 2,64-2,80 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,09 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4,23 (q, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$); 5,23 (t, 1H, CHOH); 6,55-6,66 (m, 2H, H_9+H_7); 6,81 (t, 1H, H_8); 7,06 (ddd, 1H, H_6 , $J_{67}=8,44$, $J_{46}=2,5$); 7,42-7,48 (m, 2H, H_2+H_7); 7,73 (c, 1H, H_4).

Príklad 32

1-(5-fluórbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(4-metyléndioxy-fenyl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 6.

Teplota topenia: 147-149 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3415 (m, OH)

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,00-2,09 (m, 2H, CHOHCH_2); 2,64-2,87 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,24 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,24 (t, 1H, CHOH); 5,92 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 6,47 (c, 2H, H_5+H_7), 6,77 (t, 1H, H_s), 7,09 (ddd, 1H, H_6 , $J_{67}=8,44$, $J_{46}=2,5$); 7,44-7,50 (m, 2H, H_2+H_7); 7,75 (c, 1H, H_4).

Príklad 33

hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 7.

Teplota topenia: 169-170 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3414 (v, OH).

^1H -NMR (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,13 (t, 2H, CH_2CHOH); 3,39 (šs, 12H, $\text{CH}_2\text{-s}$); 5,11 (t, 1H, CHOH), 7,40 (q, 2H, H_3+H_4); 7,58 (d, 1H, H_5 , $J=7,34$); 7,72 (t, 2H, H_6+H_7); 7,86 (t, 2H,

H_5+H_6); 8,04 (q, 2H, H_7+H_4); 9,08 (d, 1H, H_2); 9,33 (s, 1H, H_2); 10,23 (šs, 1H, HCl), 11,19 (šs, 1H, OH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 403 (M^+ , 13), 260 (2), 246 (4), 170 (34), 157 (100), 129 (58).

Príklad 34

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 9.

Teplota topenia: 151-153 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3414 (v, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,08 (šs, 2H, CHOHCH_2); 2,73 (šs, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,12 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4,26 (d, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 5,33 (šs, 1H, CHOH); 6,54 (t, 2H, H_6+H_8); 6,77 (t, 1H, H_7); 7,33 (t, 2H, H_5+H_6); 7,41 (s, 1H, H_2); 7,78 (d, 1H, H_4+H_7 , $J = 7,60$).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 410 (M^+ , 4), 247 (16), 233 (74), 178 (100).

Príklad 35

hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 10.

Teplota topenia: $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3396 (v, OH) .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,00 (t, 2H, CHOHCH_2); 2,55 (t, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,28 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,33 (d, 1H, CHOH); 5,62 (šs, 1H, OH); 6,42 (t, 2H, H_3+H_5); 6,99 (q, 2H, H_6+H_5); 7,23-7,43 (m, 3H, $\text{H}_2+\text{H}_6+\text{H}_7$); 7,57 (s, 1H, H_2); 7,96 (q, 2H, H_4+H_7); 10,42 (šs, 1H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie) 391 (M^+ , 34), 228 (18), 214 (100), 159 (5).

Príklad 36

hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)-piperazin-1-yl]propan-1-olu

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 8.

Teplota topenia: $138\text{--}142\text{ }^{\circ}\text{C}$

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3358 (v, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,37 (t, 2H, CHOHCH_2); 2,94 (s, 3H, CH_3); 3,38 (šs, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,76 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,11 (t, 1H, CHOH); 7,37-7,45 (m, 2H, H_6+H_7); 7,54-7,85 (m, 5H, $\text{H}_6+\text{H}_5+\text{H}_5+\text{H}_4+\text{H}_2$); 7,97-8,07 (m, 2H, H_4+H_7); 8,67 (d, 1H, H_3 , $J=8,22$); 10,48 (šs, 1H, HCl); 12,21 (šs, 1H, OH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 241 (3), 171 (100), 143 (55) .

Príklad 37

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 11.

Teplota topenia: 127-129 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3358 (v, OH).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,00 (d, 2H, CH_2CHOH); 2,60 (t, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,02 (s, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,08 (t, 1H, CHOH), 5,62 (šs, 1H, OH); 7,15 (d, 1H, H_4); 7,21-7,43 (m, 3H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_7$); 7,46-4,88 (m, 3H, $\text{H}_2+\text{H}_3+\text{H}_6$); 7,89-7,98 (m, 2H, H_7+H_4); 8,44 (d, 1H, H_8 , $J=8,39$); 8,87 (s, 1H, H_2).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 403 (M^+ , 11), 240 (8), 226 (100), 171 (41), 129 (4).

Príklad 38

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]etan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 24.

Teplota topenia: 164-165 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3400 (v, OH).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,71-2,84 (m, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 3,02 (d, 2H, CH_2CHOH); 3,31 (s, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,23 (d, 1H,

CHOH); 6,58 (t, 2H, H₃+H₅); 7,07-7,14 (m, 2H, H₅+H₆); 7,33 (t, 2H, H₂+H₆); 7,45 (s, 1H, H₂); 7,83 (d, 2H, H₇+H₄).

MS-DIP (70 eV) m/z (% zastúpenie): 403 (M⁺, 11), 240 (8), 226 (100), 171 (41), 129 (4).

Príklad 39

1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 21.

Teplota topenia: 105-107 °C.

IČ (KBr) (cm⁻¹) : 3360 (m, OH).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 2,05 (t, 2H, CHOHCH₂), 2,71-2,96 (m, 6H, N¹(CH₂)₃); 3,15 (šs, 4H, N⁴(CH₂)₂); 4,25 (d, 4H, O(CH₂)₂); 5,37 (c, 1H, CHOH); 6,52-6,62 (d, 2H, H₆+H₈); 6,78 (t, 1H, H₇); 7,59 (s, 1H, H₂); 7,94 (d, 1H, H₇); 8,18 (dd, 1H, H₆, J₆₇= 9,05, J₄₆= 2,01); 8,76 (d, 1H, H₄, J₄₆= 1,94)

Príklad 40

1-(5-metylbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 20.

Teplota topenia: 144-147 °C

IČ (KBr) (cm⁻¹): 3414 (m, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,13 (t, 2H, CH_2CHOH); 2,5 (s, 3H, CH_3); 2,70-2,84 (m, 8H, piperazín); 3,18 (d, 2H, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$); 4,20-4,28 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6,54-6,65 (m, 2H, $\text{H}_6, +\text{H}_8$); 6,82 (t, 1H, H_7); 7,19 (s, 1H, H_6); 7,43 (s, 1H, H_4); 7,60 (s, 1H, H_2); 7,76 (d, 1H, H_7).

Príklad 41

3-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,10 (m, 2H, CH_2); 2,542,78 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 3,18 (šs, 4H piperazín); 5,22 (t, 1H, CH); 5,90 (šs, 1H, OH); 6,41 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 6,98-7,12 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,92 (s, 1H); 11,18 (šs, 1H, NH)

Príklad 42

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxyn-6-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,02-2,14 (m, 2H, CH_2); 2,60-2,84 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 3,14 (šs, 4H piperazín); 4,23 (šs, 4H, OCH_2); 5,30-5,40 (m, 1H, CH); 6,42-6,50 (m, 2H); 6,70-6,82 (m, 2H); 7,24-7,40 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,76-7,90 (m, 2H); 11,20 (šs, 1H, NH)

Príklad 43

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b]-[1,4]dioxepin-6-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,04-2,16 (m, 2H, CH_2); 2,16-2,26 (m, 2H, CH_2); 2,64-2,90 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 3,16 (šs, 4H piperazín); 4,22-4,32 (m, 4H, 2 OCH_2); 5,34-5,42 (m, 1H, CH); 6,60-6,74 (m, 2H); 6,86 (t, 1H); 7,34-7,40 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,78-7,92 (m, 2H).

Príklad 44

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-2-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 14.

Teplota topenia (ako hydrochlorid): 192-196 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3149 (v, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,12 (t, 2H, CH_2CHOH); 2,64-2,76 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,82 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,37 (t, 1H, CHOH), 6,98 (d, 1H, H_3 , $J=7,8$ Hz); 7,24-7,92 (m, 10H, H aromatické).

Príklad 45

hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 15.

Teplota topenia: 174-176 °C

IČ KBr (cm^{-1}): 3277 (v, OH).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,02 (t, 2H, CH_2CHOH); 2,50-2,68 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,19 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,08 (t, 1H, CHOH), 6,66 (šs, 1H, OH); 6,98 (d, 1H, H_3 , $J = 4,7$ Hz); 7,35-7,44 (m, 2H, H_6+H_5); 7,50-7,57 (m, 2H, H_6+H_2); 7,69 (t, 1H, H_7); 7,93-8,03 (m, 4H, $\text{H}_4+\text{H}_7+\text{H}_8+\text{H}_5$); 8,62 (d, 1H, H_2 , $J = 4,6$ Hz); 10,07 (šs, 1H, HCl).

Príklad 46

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-3-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 16.

Teplota topenia: 98-100 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}): 3292 (s, OH).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,13 (t, 2H, CH_2CHOH); 2,67-2,91 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,36 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,34 (t, 1H, CHOH), 7,29-7,52 (m, 5H, $\text{H}_2+\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_6+\text{H}_8$); 7,68 (d, 1H, H_5 ,

$J=6\text{Hz}$); 7,77-7,86 (m, 2H, H_4+H_4'); 7,98 (d, 1H, H_7 , $J=8\text{Hz}$); 8,78 (d, 1H, H_2).

Príklad 47

1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-6-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 17.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,02-2,18 (m, 2H, CH_2); 2,60-2,92 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 3,40 (šs, 4H, piperazín); 5,39 (t, 1H, CH); 6,62 (šs, 1H, OH); 7,01 (d, 1H); 7,24-7,54 (šs, 5H); 7,80-8,04 (šs, 4H); 8,76 (d, 1H).

Príklad 48

metylester 6-[4-(3-benzo[b]tiofen-3-yl-3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 18.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,04-2,18 (m, 2H, CH_2); 2,70-3,00 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 3,32 (šs, 4H, piperazín); 3,96 (s, 3H, OCH_3); 5,36-5,42 (m, 1H, CH); 6,59 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,20-7,42 (s.c., 4H); 7,44 (s, 1H); 7,80-7,94 (šs, 2H); 9,01 (šs, 1H, NH).

Príklad 49

metylester 4-[4-(3-benzo[b]tiofen-3-yl-3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,02-2,18 (m, 2H, CH_2); 2,62-2,90 (m, 6H, 4H piperazín + CH_2); 3,26 (šs, 4H, piperazín); 3,90 (s, 3H, OCH_3); 5,39 (t, 1H, OH); 6,78 (s, 1H); 6,90 (dd, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,30-7,40 (šs, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,80-7,92 (šs, 2H); 8,92 (šs, 1H, NH).

Príklad 50

1-(5-hydroxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 23.

Teplota topenia: 168-170 °C

IČ (KBr) (cm^{-1}) : 3413 (m, OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,23 (t, 2H, CHOHCH_2); 2,71 (šs, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,00 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4,27 (d, 2H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$); 5,16 (t, 1H, CHOH); 6,45 (d, 1H, H_6); 6,55 (d, 1H, H_8); 6,74 (t, 1H, H_7); 6,87 (d, 1H, H_6 , $J_{46} = 6,87$); 7,22 (d, 1H, H_4 , $J = 7,22$); 7,35 (6, 1H, H_2); 7,60 (d, 1H, H_7 , $J = 7,60$).

Príklad 51

1-Benzo[b]tiofen-3-yl-3-[4-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-ol

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm) 7,90-7,76 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 2H); 6,90-6,65 (m, 3H); 5,39 (t, 1H, CH); 4,62 (t, 2H, OCH_2); 3,30-3,10 (m, 6H); 2,90-2,60 (m, 6H); 2,10-2,00 (m, 2H, CH_2).

IC: $2,820\text{ cm}^{-1}$, 1490 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} .

Príklad 52

hydrochlorid 1-benzo[b]tiofen-3-yl-3-(4-benzo[b]-tiofen-5-yl-piperazín-1-yl)-propan-1-olu

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa všeobecného postupu a ako východisková látka sa použije ketón syntetizovaný podľa postupu opísaného v príklade 26.

Teplota topenia: $181-183\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 200 MHz) δ (ppm): 2,23-2,38 (m, 2H, CH_2CHOH); 3,18-3,35 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,60-83 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5,08 (dd, 1H, CHOH), 7,17 (dd, 1H, H_6); 7,32-7,41 (m, 5H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_2+\text{H}_4+\text{H}_6$); 7,65 (s, 1H, H_2); 7,70 (d, 1H, H_3 , $J=5,4\text{ Hz}$); 7,86 (d, 1H, H_7); 7,97-8,01 (m, 2H, H_4+H_7); 10,99 (šs, 1H, HCl).

Príklad 53

1-(5-aminobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazín-1-yl]propan-1-ol

K 200 mg 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-(4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazín-1-yl]propan-1-olu,

pripraveného podľa postupu opísaného v príklade 37, k 20 ml metanolu sa pridá 100 mg Raneyovho niklu a 0,5 ml $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Po 2 hodinách sa reakčná zmes filtruje cez kremelinu. Filtrát sa odparí do sucha. (Výťažok: 85 %).

Teplota topenia: 122-125 °C

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 2,22 (t, 2H, CHOHCH_2), 2,71-2,81 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3,12 (šs, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4,24 (s, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 5,25 (t, 1H, CHOH); 6,58-6,68 (m, 2H, $\text{H}_6 + \text{H}_8$); 6,84 (t, 1H, H_7); 7,09 (dd, 1H, H_7); 7,24 (s, 1H, H_2); 7,45-7,51 (m, 1H, H_6); 7,76 (s, 1H, H_4)

Príklady farmakologického testovania

Popis spôsobov použitých na testovanie farmakologických vlastností

Farmakologická aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa testuje pomocou rôznych experimentálnych modelov.

Testovanie fixácie receptorov serotonínu 5-HT_{1A}

Na určenie afinity zlúčenín vzhľadom na receptory 5-HT_{1A} sa použije technika opísaná Hoyerom a kol. (Eur. J. Pharmacol. 118:13-23, 1985). Štúdiá sa uskutočňuje s membránovými frakciami izolovanými z mozgovej kôry krýs. Ako špecifický ligand sa použije agonista ^3H -Dipropylaminotetralínu (DPAT) a ako nahrádzajúci ligand sa použije nerádioaktívny DPAT.

S cieľom izolácie membránových frakcií sa vyberie frontálna kôra krýs a homogenizuje sa v Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 pri 4 °C. Získaný homogenát sa odstredzuje pri 25 000 otáčkach za minútu 15 minút pri 4 °C a sediment sa resuspenduje v Tris-HCl obsahujúci 4mM chlorid vápenatý. Na fixačný test sa suspenzia

membrán inkubuje s ^3H -DPAT (1 nM) a rôznymi koncentráciami studeného nahrádzajúceho činidla. Po uplynutí 15minútovej inkubačnej doby pri 37 °C sa membránová frakcia oddelí pomocou rýchlej filtrácie a pomocou kvapalinovej scintilácie sa kvantifikuje rádioaktivita spojených frakcií.

Test fixácie transportéru serotonínu (5-HT)

Na určenie afinity zlúčenín k transportéru serotonínu sa použije technika opísaná v Marcusson a kol. (J. Neurochemistry 44: 705-711,1985).

Použitým biologickým materiálom je frakcia semipurifikovaných membrán mozgovej kôry krýs, získaná podľa postupu opísaného vyššie.

Membránové frakcie sa resuspendujú v Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 pri 4° C, ktorá obsahuje 120 mM NaCl a 5 mM KCl, a inkubujú sa s 0,1 nM ^3H -paroxetínu a rôznymi koncentráciami fluoxetínu ako nahrádzajúcim činidlom. Na konci inkubácie po 60 minútach pri 22 °C sa membránové frakcie oddelia pomocou rýchlej filtrácie a pomocou kvapalinovej scintilácie sa kvantifikuje rádioaktivita spojených frakcií.

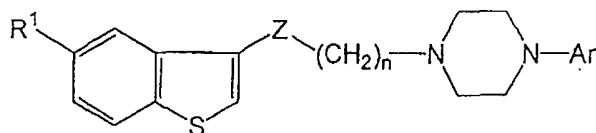
Tabuľka I nižšie uvádza výsledky testov farmakologickej aktivity rôznych zlúčenín z príkladov podľa predkladaného vynálezu. Výsledky sú vyjadrené ako K_i transportéra serotonínu a K_i receptora 5-HT_{1A}.

PRÍKLAD č.	K_i (nM) transportéra 5-HT	K_i (nM) 5-HT _{1A}
21	15,9	3,2
27	7,5	2,7
28	7	6
29	7,3	5,9

PRÍKLAD č.	Ki (nm) transportéra 5-HT	Ki (nM) 5-HT _{1A}
30	8,5	2,5
33	8,6	1,5
35	4,1	5,5
36	9,9	10;2
37	12,7	26,1
39	6,9	14
44	6,4	377
45	19,4	301
47	2,2	546
50	6,2	18,2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



(I)

kde:

n je 1, 2 alebo 3;

Z je skupina $C=O$ alebo skupina $-CHOH$;

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-OR^2$, nitroskupina, kyano-skupina, skupina $-NR^3R^4$, skupina $-COR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-O-COR^2$, skupina $-SO_2NR^3R^4$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-SR^2$, alebo skupina $-CONR^3R^4$;

R^2 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina;

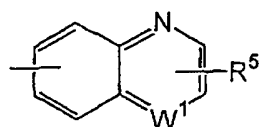
R^3 a R^4 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, alebo inak R^3 spoločne s R^4 tvoria morfolínovú skupinu, tiomorfolínovú skupinu alebo piperazínovú skupinu;

Ar je popripade substituovaný bicyklický systém tvorený benzokondenzovanou heterocyklickou skupinou s 5, 6 alebo 7 atómami v kruhu, nasýtený alebo nenasýtený a obsahujúci 1, 2 alebo 3 heteroatómy vybraté za skupiny, ktorú tvorí atom dusíka, atóm kyslíka a atóm síry;

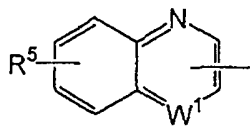
a jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát alebo akýkoľvek geometrický izomér, optický izomér alebo polymorf.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde heterocyklický kruh obsahuje 1 alebo 2 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry.

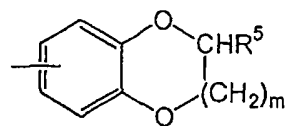
3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Ar je



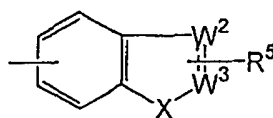
A



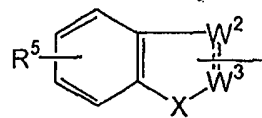
B



C



D



E

kde:

m je 0, 1 alebo 2;

W¹ je skupina CH alebo atóm dusíka;

W² a W³ sú nezávisle od seba rovnaké alebo rôzne a nadobúdajú významy skupiny CH, CH₂ alebo atómu dusíka;

X je atóm dusíka, atóm kyslíka alebo atóm síry;

R⁵ je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka substituovaná hydroxylovou skupinou alebo atómom halogénu, atóm halogénu, skupina -OR⁶, nitroskupina, kyanoskupina,

skupina $-NR^7R^8$, skupina $-COR^6$, skupina $-SO_2NR^7R^8$, skupina $-SO_2R^6$, skupina $-SR^6$, alebo skupina $-CONR^7R^8$;

R^6 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina;

R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenylová skupina, alebo inak R^7 spoločne s R^8 tvorí morfolínovú skupinu, tiomorfolínovú skupinu alebo piperazínovú skupinu.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde n je 2.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je atóm halogénu, nitro-skupina, hydroxylová skupina, atóm vodíka alebo metylová skupina.

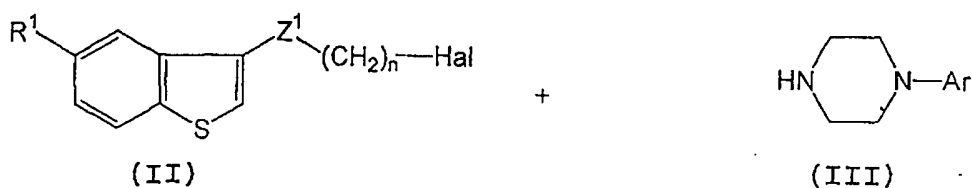
6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 a 5, ktorá je vybratá za skupiny, ktorú tvorí:

- 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-on
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(5-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu

- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(indol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinaldin-8-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-5-yl)piperazin-1-yl]-propan-1-ol
- 1-(5-nitrobenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol
- 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-2-yl)piperazin-1-yl]-propan-1-ol
- hydrochlorid 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-4-yl)piperazin-1-yl]propan-1-olu
- 1-(benzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(chinol-6-yl)piperazin-1-yl]-propan-1-ol
- 1-(5-hydroxybenzo[b]tiofen-3-yl)-3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-5-yl)piperazin-1-yl]propan-1-ol.

7. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňa:

substitučnú reakciu skupiny Hal zlúčeniny všeobecného vzorca II vhodným piperazínom všeobecného vzorca III



kde:

n , R^1 a Ar majú rovnaký význam, ako bolo uvedené vyššie,

Hal je atóm halogénu,

Z^1 je skupina $C=O$, alebo skupina $CHOR^9$ a

R^9 je atóm vodíka alebo skupina chrániaca alkoholovú skupinu;

v prítomnosti inertného rozpúšťadla a organickej alebo anorganickej bázy;

a potom, pokiaľ je to vhodné, uskutočnenie jedného alebo viacerých nasledujúcich prípadných krokov:

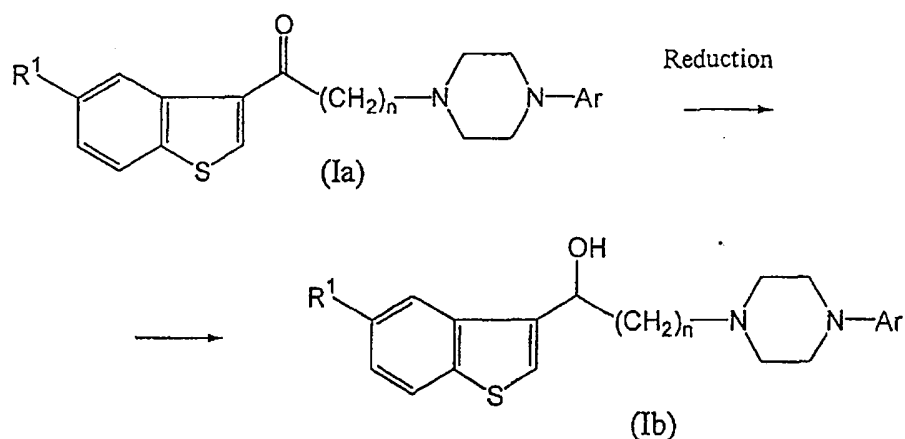
- prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca I na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I;
- elimináciu akejkoľvek chrániacej skupiny;
- prípravu farmaceuticky prijateľnej soli zlúčeniny všeobecného vzorca I a/lebo jej farmakologicky prijateľného solvátu.

8. Spôsob podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že menované inertné rozpúšťadlo je vybraté zo skupiny, ktorú tvorí tetrahydrofurán, dichlormetán, toluén alebo dimetylformamid.

9. Spôsob podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že menovaná organická alebo anorganická báza je vybratá zo skupiny, ktorú tvorí uhličitan draselný, hydrogénuhličitan draselný, trietylamín a diizopropylamín.

10. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde Z je skupina $CHOH$ Ib, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa uskutoční redukcia zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde Z je skupina $C=O$,

kde n , R^1 a Ar majú význam definovaný vyššie,



a) v prítomnosti redukčného činidla pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v inertnom rozpúšťadle; alebo

b) pomocou katalytickej hydrogenácie;

a potom, ak je to potrebné, uskutoční sa jeden alebo viac nasledujúcich prípadných krokov:

- prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca I na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I;

- eliminácia akejkoľvek chrániacej skupiny;

- príprava farmakologicky prijateľnej soli zlúčeniny vzorca I a/lebo jej farmakologicky prijateľného solvátu.

11. Spôsob podľa nároku 10, vyznačujúci sa tým, že menovaným redukčným činidlom je hydrid kovu.

12. Spôsob podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že menovaným hydridom kovu je bórohydrid sodný.

13. Spôsob podľa nároku 10, vyznačujúci sa tým, že menovaným rozpúšťadlom je alkohol.

14. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že menovaným alkoholom je metylalkohol alebo etylalkohol.

15. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 10 a 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa menovaná teplota pohybuje medzi -20°C až teplotou varu alkoholu, výhodne je to teplota varu.

16. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na použitie ako inhibítor spätnej absorpcie serotonínu a antagonista alebo agonista receptora 5-HT_{1A} .

17. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na výrobu liečiva na liečenie neurologických ochorení, ako je depresia, psychózy, úzkosť, panické záchvaty, obsesívne kompulzívne ochorenie a ochorenia spojené s prímaním potravy.

18. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 v terapeuticky účinnom množstve a vhodné množstvo farmaceuticky prijateľného nosiča na použitie ako inhibítora spätnej absorpcie serotonínu a antagonistu alebo agonistu receptora 5-HT_{1A} .