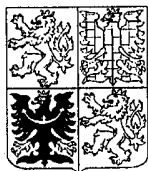


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.06.1998**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.07.1997**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19730989**  
(33) Země priority: **DE**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**  
(Věstník č. 5/2000)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03956**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/03855**

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 77**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>;  
**C 07 D 405/14**  
**A 61 K 31/496**  
**A 61 P 25/00**

///(C 07 D 405/14, C 07 D 241:00, C 07 D 209:00, C 07 D 311:00)

(71) Přihlašovatel:  
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt,  
DE;

(72) Původce:  
Böttcher Henning, Darmstadt, DE;  
Bartoszyk Gerd, Weiterstadt, DE;  
Greiner Hartmut, Weiterstadt, DE;  
Seyfried Christoph, Seeheim, DE;

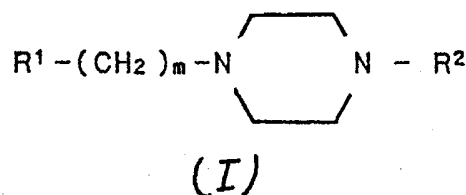
(74) Zástupce:  
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,  
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát piperazinu, způsob jeho přípravy a  
farmaceutický prostředek, který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát piperazinu obecného vzorce I, kde znamená R<sup>1</sup> indol-3-yl popřípadě substituovaný 1 nebo 2 skupinami ze souboru Hal, CN, A, AO, OH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA a CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> 2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl nebo 2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl, které jsou případně substituované 1 nebo 2 skupinami ze souboru A, AO, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, COOH a COOA; Hal F, Cl, Br nebo J; A C<sub>1-10</sub>alkyl substituovaný popřípadě 1 až 5 F a/nebo Cl nebo C<sub>3-10</sub>cykloalkyl a n 2, 3 nebo 4 a jeho fyziologicky přijatelné soli jsou mocnými 5-HT<sub>1A</sub> agonisty a inhibují 5-HT-reabsorpci a jsou vhodné pro ošetřování a profylaxi stavů úzkosti, deprese, schizofrenie, nutkavého chování, tardivní dyskinesie, poruch učení, poruch vzpomínání souvisejících se stárnutím, k pozitivnímu ovlivňování nutkavého chování a k ošetřování a odstraňování následků mozkových infarktových příhod, jako jsou mrtvice a mozková ischemie.



01-3071-99-Ho

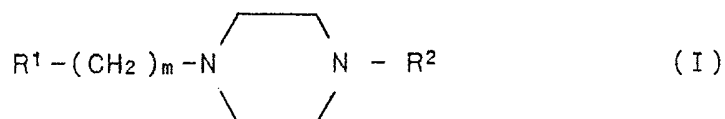
Derivát piperazinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

# Oblast techniky

Vynález se týká derivátů piperazinu vhodných jako léčiva.

# Podstata vynálezu

Vynález se týká derivátu piperazinu obecného vzorce I



kde znamená

- $R^1$  indol-3-ylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, CN, A, AO, OH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA a CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>,
- $R^2$  2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou nebo 2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jsou substituované jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího A, AO, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, COOH a COOA,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- A alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, substituovanou popřípadě jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 10 atomy uhlíku a

n 2, 3 nebo 4

a jeho fyziologicky vhodných solí.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny, které by se mohly používat pro výrobu léků.

S překvapením zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami mají hodnotné farmakologické vlastnosti. Sloučeniny obecného vzorce I vykazují serotoninergickou transmissi. Jelikož sloučeniny brzdí serotoninovou reabsorpci, hodí se zvláště jako antidepresiva a anxiolytika. Sloučeniny vykazují serotoninagonistické a serotoninantagonistické vlastnosti. Brzdí vázání tritiových serotoninových ligandů na hypokampální receptory (Cossery a kol., *European J. Pharmacol.* 140, str. 143 až 155, 1987) a brzdí synaptosomální serotoninovou reabsorpci (Sherman a kol., *Life Sci.* 23, str. 1863 až 1870, 1978). Kromě toho dochází ke změnám DOPA-akumulace v striatu a 5-HT-akumulace v různých oblastech mozku (Seyfried a kol., *European J. Pharmacol.* 160, str. 31 až 41, 1989). 5-HT<sub>1A</sub> antagonistické působení se dokládá in vitro například brzděním 8-OH-DPAT způsobeného odstraněním elektricky navozené kontrakce ilea morčete (Fozard a Kilbinger, *B. J. Pharmacol.* 86, str. 601P, 1985). Ex-vivo slouží k důkazu 5-HT<sub>1A</sub> antagonistického působení brzdění akumulace 5-HTP zmírněné 8-OH-DPAT (Seyfried a kol., *European J. Pharmacol.* 160, str. 31 až 41, 1989) a antagonizace 8-OH-DPAT indukovaných jevů v testu ultrazvukové vokalizace (DeVry, *Psychopharmacol.* 121, str. 1 až 26, 1995). K důkazu ex vivo brzdění reabsorpce serotoninu se využívá brzdění synaptosomální absorpce (Wong a kol., *Neuropsychopharmacol.* 8, str. 23 až 33, 1993) a p-chloramfetaminového antagonismu (Fuller a kol., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212, str. 115 až 119, 1980). Kromě toho dochází k analgetickému a tlak krve snižujícímu působení.

Sloučeniny se proto hodí k ošetřování schizofrenie, kognitivního deficitu, úzkosti, deprese, nevolnosti, tardivní dyskinesie, poruch žaludečního a střevního traktu, poruch učení, poruch vzpomínání podmíněných stářím, psychóz a k pozitivnímu ovlivnění nutkavého chování (OCD) a poruch přijímání potravy (například bulimie). Vykazují působení na centrální nervový systém, především přídavné 5-HT<sub>1A</sub> agonistické a 5-HT-reabsorpci brzdící působení. Sloučeniny podle vynálezu se rovněž hodí k profylaxi a pro odstraňování následků mozkových infarktových příhod (apoplexia cerebri), jako jsou mrtvice a mozková ischemie, jakož také k ošetřování extrapyramidálně motorického vedlejšího působení neuroleptik, jakož také k ošetřování choroby Parkinsonovy.

Sloučeniny obecného vzorce I se proto hodí jak pro veterinární tak humánní medicinu k ošetřování funkčních poruch centrálního nervového systému a k ošetřování zánětů. Mohou se používat k profylaxi a k ošetřování následků mozkových infarktových příhod (apoplexia cerebri), jako je mrtvice a mozková ischemie, jakož také k ošetřování extrapyramidálně motorických vedlejších účinků neuroleptik, jakož také k ošetřování choroby Parkinsonovy, k akutní a symptomatické terapii Alzheimerovy nemoci a k ošetřování amotropní laterální sklerózy. Rovněž jsou vhodnými terapeutiky k ošetřování traumat mozku a míchy. Jsou však také vhodnými účinnými látkami anxiolytik, antidepresiv, antipsychotik, neuroleptik, antihypertonic a/nebo k pozitivnímu ovlivňování nutkavého chování, poruch spánku, tardivní dyskinesie, poruch učení, poruch vzpomínání působených stářím, poruch přijímání potravy jako je bulimie a/nebo sexuálních poruch.

Podstatou vynálezu jsou deriváty pierazinu obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Podstatou vynálezu jsou zvláště sloučeniny obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

- a) 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-indol-5-karbonitril,
- b) 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-fluor-indol,
- c) 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-indol-5-karbonitril,
- d) 3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karbonitril,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Všechny symboly, které se ve vzorci vyskytují několikrát, například A, mají na sobě nezávislý význam.

Symbol A znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku, zvláště s 1 nebo 2 atomy uhlíku. Alkylem se proto míní zvláště například skupina methylová, dále také ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek.-butylová nebo terc.-butylová skupina, dále také skupina pentylová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylová, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylová, 1-ethylpropylová, hexylová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylová, 1- nebo 2-ethylbutylová, 1-ethyl-1-methylpropylová, 1-ethyl-2-methylpropylová, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylová, dále také skupina fluor-methylová, difluormethylová, trifluormethylová, 1,1,1-trichlorethylová nebo pentafluorethylová skupina.

Cykloalkylem se míní zvláště například skupina cyklopro-

pylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová nebo 1-adamantylová.

Symbol OA znamená především methoxyskupinu, dále také ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, sek.-butoxyskupinu nebo terc.-butoxyskupinu. Symbol NHA znamená s výhodou methylaminoskupinu, dále také ethylaminoskupinu, isopropylaminoskupinu, n-butylaminoskupinu, isobutylaminoskupinu, sek.-butylaminoskupinu nebo terc.-butylaminoskupinu. Symbol NA<sub>2</sub> znamená s výhodou dimethylaminoskupinu, dále také N-ethyl-N-methylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, di-n-propylaminoskupinu, diisopropylaminoskupinu nebo di-n-butylaminoskupinu. Z toho vyplývá, že symbol CO-NHA znamená s výhodou N-methylkarbamoylovou nebo N-ethylkarbamoylovou skupinu. Symbol CO-NA<sub>2</sub> znamená s výhodou N,N-dimethylkarbamoylovou nebo N,N-diethylkarbamoylovou skupinu.

Symbol Hal znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, zvláště atom fluoru nebo chloru, k znamená 0 nebo 1, s výhodou 0, m znamená 1, 2, 3 nebo 4, zvláště 3 nebo 4.

Symbol R<sup>1</sup> znamená indolylovou skupinu s výhodou nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma, s výhodou však jednou skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, CN, A, AO, OH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA a CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>. S výhodou je indolový zbytek substituován v poloze 5, dále také v poloze 6 nebo 7.

Symbol R<sup>1</sup> znamená tedy s výhodou skupinu 2- nebo 3-indolylovou, 5- nebo 6-methylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-methylindol-3-ylovou, 5- nebo 6-methoxyindol-2-ylovou, 5- nebo 6-methoxyindol-3-ylovou, 5- nebo 6-hydroxyindol-2-ylovou, 5- nebo 6-hydroxyindol-3-ylovou, 5- nebo 6-fluorindol-2-ylovou, 5- nebo 6-fluorindol-3-ylovou, 5- nebo 6-kyanindol-2-ylovou, 5- nebo 6-kyanindol-3-ylovou, 5- nebo 6-chlorindol-2-ylovou, 5- ne-

bo 6-chlorindol-3-ylovou, 5- nebo 6-karboxyindol-2-ylovou, 5- nebo 6-karboxyindol-3-ylovou, 5- nebo 6-methoxykarbonylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-methoxykarbonylindol-3-ylovou, 5- nebo 6-hydroxymethylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-hydroxymethylindol-3-ylovou, 5- nebo 6-aminomethylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-aminomethylindol-3-ylovou, dále skupinu 5- nebo 6-bromindol-2-ylovou, 5- nebo 6-bromindol-3-ylovou, 5- nebo 6-ethylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-ethylindol-3-ylovou, 5- nebo 6-trifluormethylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-trifluormethylindol-3-ylovou, 5- nebo 6-isopropylindol-2-ylovou, 5- nebo 6-isopropylindol-3-ylovou, 5- nebo 6-dimethylaminoindol-3-ylovou, 5- nebo 6-dimethylaminoindol-2-ylovou, nebo 5- nebo 6-ethoxyindol-2-ylovou, 5- nebo 6-ethoxyindol-3-ylovou skupinu.

Symbol  $R^2$  znamená s výhodou nesubstituovanou 2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou nebo 2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou skupinu, nebo tyto skupiny substituované jednou skupinou ze souboru zahrnujícího A, AO, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, COOH a COOA. Jakožto výhodné z těchto skupin se uvádějí skupina A, AO, OH, Hal, CN, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub> nebo také CH<sub>2</sub>OH skupina.

Symbol  $R^2$  znamená tedy s výhodou skupinu 2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou nebo 2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou, 7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou, 7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou, 7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou, 7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou, 5-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou, 6-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou, 5-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou, 7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou, 7-dimethylamino-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou, 7-hydroxymethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou nebo také 7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou skupinu.

Skupiny, které se v molekule vyskytují několikrát, mohou být na sobě nezávisle stejné nebo odlišné.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ij, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

Ia  $R^1$  nesubstituovanou 3-indolylovou skupinu,

Ib  $R^1$  v poloze 5 substituovanou 3-indolylovou skupinu,

Ic  $k$  nulu a  
 $m$  4,

Id  $k$  1 a  
 $m$  3,

Ie  $R^1$  má význam jako v Ib a substituentem je atom halogenu, methoxykarbonylová skupina, kyanoskupina nebo karboxylová skupina,

If  $R^2$  2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou skupinu,

Ig  $R^2$  2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou skupinu,

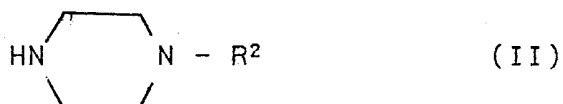
Ih  $R^2$  má význam jako v If, přičemž v poloze 7 je další substituent,

Ii  $R^2$  má význam jako v Ig, přičemž v poloze 7 je další substituent,

Ij  $R^2$  má význam jako v Ii, přičemž substituentem je atom halogenu nebo hydroxylová skupina.

Způsob přípravy derivátu piperazinu obecného vzorce I, kde jedenotlivé symboly mají shora uvedený význam a jejich solí, spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat sloučení-

na obecného vzorce II



kde  $\text{R}^2$  má shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde znamená

L Cl, Br, J, OH, OCOA, OCOPh, OSO<sub>2</sub>A, OSO<sub>2</sub>Ar přičemž Ar znamená fenylovou nebo tolylovou skupinu a A alkylovou skupinu, nebo jinou reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu nebo lehce nukleofilně substituovatelnou uvolňovanou skupinu a

$\text{R}^1$ , m a k mají shora uvedený význam,

nebo se redukčně aminuje sloučenina obecného vzorce IV



kde  $\text{R}^1$  a m mají shora uvedený význam, sloučeninou obecného vzorce II,

nebo se sloučenina jinak odpovídající obecnému vzorci I, která však místo alespoň jednoho atomu vodíku obsahuje alespoň jednu redukovatelnou skupinu, a/nebo alespoň jednu přídatnou C-C vazbu a/nebo alespoň jednu vazbu C-N-, zpracovává redukčním činidlem,

nebo se sloučenina jinak odpovídající obecnému vzorci I, která však místo alespoň jednoho atomu vodíku obsahuje alespoň jednu solvolyzovatelnou skupinu, zpracovává solvolyzačním činidlem,

a/nebo se popřípadě skupina symbolu  $\text{R}^1$  a/nebo  $\text{R}^2$  převádí na

jinou skupinu symbolu  $R^1$  a/nebo  $R^2$  tak, že se například skupina symbolu OA štěpí za vytoření skupiny OH a/nebo se skupina CN, COOH nebo COOA derivatizuje a/nebo se například primární nebo sekundární atom dusíku alkyluje a/nebo se získaná zásada nebo kyselina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York; německá zveřejněná přihláška vynálezu číslo DE-OS 41 01 686), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se popřípadě mohou také vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Ve sloučeninách obecného vzorce III, V a VI znamenají L,  $X^1$  a  $X^2$  s výhodou atom chloru nebo bromu; mohou však znamenat také atom jodu nebo hydroxylovou skupinu nebo také s výhodou reaktivní, funkčně obměněnou hydroxylovou skupinu, zvláště alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methansulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku (například benzensulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu nebo 1- nebo 2-naftalensulfonyloxyskupinu).

Výchozí látky obecného vzorce II a III jsou zpravidla známy. Pokud nejsou známy, mohou se snadno připravovat jako známé sloučeniny obecného vzorce II a III.

Deriváty piperazinu obecného vzorce II jsou z největší

části známy a pokud nejsou obchodně dostupné nebo nejsou zná-  
mé, se mohou připravovat o sobě známými způsoby. Mohou se při-  
pravovat například reakcí bis-(2-chlorethyl)aminu nebo bis-  
(2-chlorethyl)amoniumchloridu s benzopyranovými sloučeninami  
substituovanou aminsкупinou.

Deriváty indolu obecného vzorce III jsou z největší části  
známy a zčásti jsou obchodně dostupné. Kromě toho se sloučeniny  
mohou připravovat elektrofilní nebo v určitých případech také  
nukleofilní aromatickou substitucí ze známých sloučenin. Ja-  
kožto výchozí látky se používají s výhodou odpovídající indol-  
3-alkanové kyseliny (přípravitelné Fischerovou indolovou syn-  
tézou analogickou Japp-Klingemannovu typu; Böttcher a kol., J.  
Med. Chem. 35, str. 4020 až 4026, 1992; nebo Iyer a kol., J.  
Chem. Soc. Perkin. Trans. II, str. 872 až 878, 1973). Primární  
alkoholy obecného vzorce  $R^1-(CH_2)_m-OH$  se připravují například  
redukcí odpovídajících karboxylových kyselin nebo jejich este-  
rů. Zpracováním thionylchloridem, bromovodíkem, bromidem  
fosforitým nebo podobnými halogenovými sloučeninami se získají  
odpovídající halogenidy obecného vzorce  $R^1-(CH_2)_m-Hal$ . Odpo-  
vídající sulfonyloxysloučeniny jsou přípravitelné z alkoholů  
reakcí s odpovídajícími chloridy sulfonylové kyseliny.

Sloučeniny jodu obecného vzorce  $R^1-(CH_2)_m-J$  jsou  
přípravitelné například působením jodidu draselného na pří-  
slušný ester p-toluensulfonové kyseliny. Aminy obecného vzorce  
 $R^1-(CH_2)_m-NH_2$  jsou přípravitelné například z halogenidů půso-  
bením ftalimidu draselného nebo redukcí odpovídajících nitrilů.

Reakce sloučenin obecného vzorce II a III se provádí  
způsoby, které jsou pro alkylationi případě pro acylationi aminů  
z literatury známy. Složky se mohou v nepřítomnosti rozpouš-  
tědla spolu tavit, popřípadě v uzavřené trubici nebo v auto-  
klávu. Je však také možné nechávat sloučeniny reagovat v pří-  
tomnosti indiferentního rozpouštědla. Jakožto rozpouštědla

jsou vhodné například uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylén; ketony jako aceton nebo butanon; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol; ethery jako tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; amidy jako dimethylformamid (DMF) nebo N-methylpyrrolidon; nitrily jako acetonitril; popřípadě směsi těchto rozpouštědel navzájem nebo s vodou. Popřípadě může být příznivá přísada činidel vázajících kyselinu, jako jsou například hydroxidy, uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, nebo jiné soli slabé kyseliny alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, s výhodou draslíku, sodíku nebo vápníku nebo organické zásady, jako jsou například triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin nebo nadbytek derivátu piperazinu obecného vzorce II. Reakční doba je podle reakčních podmínek několik minut až 14 dní, reakční teplota přibližně 0 až 150 °C, zpravidla 20 až 130 °C.

Popřípadě je nutné před provedením této reakce další obsažené aminoskupiny chránit před alkylací nebo acylací zavedením vhodných chránících skupin. Výraz skupina chránící aminoskupinu je obecně znám a týká se skupin, které jsou vhodné ke chránění aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné po provedení žádané reakce na jiných místech molekuly. Protože pracovníkům v oboru jsou takové chránící skupiny, jakož také jejich zavádění a odštěpování dobře známy z četné literatury a z učebnic, nepojednává se zde o nich podrobně.

Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravovat redukční aminací sloučenin obecného vzorce IV sloučeninami obecného vzorce II. Výchozí látky obecného vzorce IV a II jsou zčásti známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby. Redukční aminace se může provádět v přítomnosti redukčního činidla, jako je například kyanonatriumborhydrid ( $\text{NaB}_3\text{HCN}$ ) a natriumborhydridtriacetát  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

Kromě toho je možné získat sloučeniny obecného vzorce I tak, že se předprodukt, který místo atomů vodíku obsahuje alespoň jednu redukovatelnou skupinu a/nebo alespoň jednu přídavnou C-C- vazbu a/nebo alespoň jednu vazbu C-N-, zpracovává redukčním činidlem s výhodou při teplotě -80 až +250 °C v přítomnosti alespoň jednoho inertního rozpouštědla. Redukovatelnými (atomem vodíku nahraditelnými) skupinami jsou zvláště atom kyslíku v karbonylové skupině, hydroxylová skupina a arylsulfonyloxyskupina (například p-toluolsulfonyloxyskupina), N-benzolsulfonylová skupina, N-benzylová skupina nebo O-benzylová skupina.

V podstatě je možné převádět sloučeniny, které obsahují pouze jednu nebo takové vedle sebe alespoň dvě uvedené skupiny popřípadě přídavné vazby, převádět redukcí na sloučeniny obecného vzorce I. Přitom se mohou současně redukovat substituenty ve skupině I, obsažené ve výchozí sloučenině. S výhodou se k těmto účelům používá vodíku ve stavu zrodu nebo komplexních kovových hydridů, dále redukce podle Wolf-Kishnera jakož také redukce vodíkem za použití přechodových kovů jakožto katalyzátorů.

Jakožto redukčního činidla se používá vodíku ve zrodu, který se může vyvíjet například zpracováním kovů slabými kyselinami nebo zásadami. Tak se například může používat směs zinku s alkalickými louhy nebo železa s kyselinou octovou. Vhodné je také použití sodíku nebo jiného alkalického kovu, rozpuštěného v alkoholu, jako je například ethanol, isopropanol, butanol, amylalkohol nebo isoamylalkohol nebo fenol. Také se může používat slitin hliníku a niklu v alkalicko vodném roztoku, popřípadě za přísady ethanolu. Pro výrobu vodíku ve zrodu se může rovněž používat amalgamu sodíku nebo hliníku ve vodně alkoholickém nebo vodném roztoku. Reakce se také může provádět v heterogenní fázi, přičemž se účelě používá vodná a benzenová nebo toluenová fáze.

Jakožto redukční činidla jsou dále obzvláště výhodné komplexní hydridy kovů, jako jsou například hydrid lithnohlinitý, natriumborhydrid, diisobutylaluminiumhydrid nebo sloučenina  $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$  jakož také diboran, popřípadě za přísady jako katalyzátoru fluoridu boritého, chloridu hlinitého nebo bromidu lithného. Jakožto rozpouštědla jsou pro tento účel vhodné především ethery jako diethylether, di-n-butylether, tetrahydrofuran, dioxan, diglyme nebo 1,2-dimethoxyethan a rovněž uhlovodíky, jako beznen. Pro redukci natriumborhydridem jsou jako rozpouštědla vhodné především alkoholy, jako methanol nebo ethanol, dále voda, jakož také vodné alkoholy. Těmito způsoby se redukce provádí s výhodou při teplotě  $-80$  až  $150$  °C, zvláště  $0$  až  $100$  °C.

Nadto je možné, provádět redukce také za použití plynného vodíku za katalytického působení přechodových kovů, jako je například Raneyův nikl nebo palladium. Tímto způsobem je možné nahradit například chlor, brom, jod nebo skupinu SH a v určitých případech také hydroxylové skupiny atomem vodíku. Rovněž je možné převádět nitroskupiny katalytickou hydrogenací v přítomnosti palladia a vodíku v methanolu na aminoskupiny.

Sloučeniny, které jinak odpovídají obecnému vzorci I, mají však místo alespoň jednoho atomu vodíku alespoň jednu solvolyzovatelnou skupinu, se mohou solvolyzovat za získání sloučeniny obecného vzorce I, zvláště se mohou hydrolyzovat.

Kromě toho se mohou sloučeniny obecného vzorce I také převádět o sobě známými způsoby na jiné sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená symbol  $\text{R}^1$  skupinu substituovanou skupinou  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHA}$  nebo  $\text{CONA}_2$ , se mohou připravovat derivatizací odpovídajícím způsobem substituovaných sloučenin obecného vzorce I parciální hydrolyzou. Kromě

toho je možné kyanoskupinou substituované sloučeniny obecného vzorce I nejdříve hydrolyzovat na kyseliny a kyseliny amidovat primárními nebo sekundárními aminy. Výhodná je reakce volných karboxylových kyselin s aminem za podmínek peptidové syntézy. Tato reakce se daří s výhodou v přítomnosti dehydratačního činidla na příklad karbodiimidu, jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylkarbodiimid, dále anhydridu propanfosfonové kyseliny (Angew. Chem. 92, str. 129, 1980), difenylfosforylazidu nebo 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu v inertním rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako je dichlormethan, v etheru, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, v amidu, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid, v nitrilu, jako je acetonitril, při teplotách přibližně -10 až 40 °C, s výhodou 0 až 30 °C. Místo kyseliny nebo amidu se pro reakci mohou také používat reaktivní deriváty těchto sloučenin, například sloučeniny, ve kterých jsou reaktivní skupiny přechodně blokovány chránicími skupinami. Kyseliny se také mohou používat ve formě svých aktivovaných esterů, které se účelně vytvářejí in situ například přísadou 1-hydroxybenztriazolu nebo N-hydroxysukcinimidu.

Tak se mohou například hydrolyzovat kyanovou skupinou substituované indolové zbytky na karboxyindolové nebo karbox-amidoindolové zbytky.

Obzvláště výhodný je však také obrácený způsob připravit nitrily odštěpením vody z amidů, například systémem trichloracetylchlorid/triethylamin (Synthesis (2), 184, 1985) nebo oxychloridem fosforečným (J. Org. Chem. 26, str. 1003, 1961).

Získaná zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Pro takové reakce jsou výhodné kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyseliny

lina sírová, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina orto-fosforečná, kyselina dusičná, sulfaminová kyselina a ogranické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

Na druhé straně se popřípadě volná zásada obecného vzorce I ze svých solí může uvolňovat silnými zásadami jako je například hydroxid nebo uhličitán sodný nebo draselný, pokud molekula neobsahuje žádné další kyselinové skupiny. V případech, kdy sloučenina obecného vzorce I volné kyselinové skupiny obsahuje, se zpracováním zásadou může rovněž dosahovat vytvoření soli. Jakožto zásady se hodí hydroxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin nebo organické zásady jako primární, sekundární nebo terciární aminy.

Vynález se dále týká použití sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným, tekutým nebo polotekutým nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Vynález se proto také týká prostředků, zvláště farmaceutických prostředků, které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, želatina, uhlohydráty, jako laktosa nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro enterální použití se hodí zvláště tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků.

Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo vůni upravující činidla. Popřípadě mohou obsahovat alespoň ještě jednu další účinnou látku, jako jsou například vitaminy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat k terapeutickému ošetřování lidského a zvířecího těla a k potírání nemocí. Hodí se k ošetřování onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou stavy napětí, deprese, bázlivost, schizofrenie, poruchy žaludečního a střevního traktu, nevolnosti, tardivní dyskinesie, Parkinsonismus a/nebo psychosy, vedlejší účinky při ošetřování vysokého krevního tlaku (například podáváním  $\alpha$ -methyldopa). Kromě toho se mohou používat v endokrinologii a v gynekologii, například k terapii akromegalie, hypogonadismu, sekundární amenorrhoe, předmenstruačního syndromu, nežádoucí puerperální laktace, dále se mohou používat k profylaxi a k terapii mozko-

vých poruch (jako je například migrena) zvláště v geriatrii podobně jako určité ergotalkaloidy.

Obzvláště s výhodou se mohou používat jako terapeutika k ošetřování následků mozkových infarktových příhod (apoplexia cerebri), jako jsou mrtvice a mozkové ischemie a k ošetřování trumat mozku a míchy.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou však obzvláště vhodné jako účinné látky léčiv jako jsou anxiolytika, antidepresiva, antipsychotika, a/nebo k pozitivnímu ovlivňování nutkavého chování (OCD), poruch spánku, tardivní dyskinesie, poruch učení, poruch vzpomínání působených stářím, poruch přijímání potravy jako je bulimie a/nebo sexuálních poruch.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako obchodně známé prostředky, (například Bromocriptin, Dihydroergocornin), s výhodou v dávce přibližně 0,2 až 500 mg, zvláště 0,2 až 50 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,001 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Nízké dávkování je přibližně 0,2 až 500 mg, zvláště 0,2 až 50 mg na dávkovací jednotku. Nízké dávky (přibližně 0,2 až 1 mg na dávkovací jednotku, přibližně 0,001 až 0,005 mg/kg tělesné hmotnosti) přicházejí v úvahu zvláště při ošetřování migreny; pro ostatní indikace se dává přednost dávce 10 až 50 mg na dávkovací jednotku. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění, pro které jsou určeny. Výhodné je orální podávání.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Výraz "zpracování obvyklým způso-

bem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, extrahuje se dichlormethanem, oddělí se, organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se, odpaří se a čistí se chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Hodnoty  $R_f$  jsou získány chromatografií v tenké vrstvě na silikagelu. Hodnoty  $M^+ + 1$  jsou zjišťovány FAB-MS (hmotová spektroskopie bombardováním rychlými atomy).

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Rozpustí se 0,79 g (0,003 mol) 4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)piperazinu [přípravitelného například reakcí N,N-bis-(2-chlorethyl)aminu s 4-amino-2-oxo-2H-1-benzopyranem] a 0,80 g (0,003 mol) 3-(4-chlorbutyl)-5-kyanindolu [přípravitelného redukcí 3-(4-chlorbutanoyl)indol-5-karbonitrilu] ve 100 ml acetonitrilu, přidá se 0,50 ml (0,004 mol) triethylaminu a 1,20 ml (0,007 mol) ethyldiisopropylaminu a míchá se přes noc na parní lázni. Zpracováním obvyklým způsobem se získá 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karbonitril, v podobě dihydrochloridu o teplotě tání 284 až 285 °C.

Obdobným způsobem se získá:

- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}indol,
- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-fluorindol,
- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-chlorindol,
- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-methoxyindol,
- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-

ethoxyindol,  
methylester 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}-6-  
fluorindol,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}-6-  
chlorindol,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}-6-  
methoxyindol,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}-6-  
ethoxyindol,  
methylester 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazi-  
nyl]butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}-  
indol-6-karbonitril.

#### Příklad 2

Směs 8,3 g (0,031 mol) 4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)pi-  
perazinhydrochloridu (příprava připomenuta v příkladu 1) a  
7,70 g (0,033 mol) 3-(4-chlorbutyl)-5-kyanindolu (příprava  
připomenuta v příkladu 1), 6,7 g (0,066 mol) triethylaminu,  
11,3 ml (0,066 mol) ethyldiisopropylaminu a 55 ml 1-methyl-2-  
pyrrolidonu se míchá přes noc při teplotě lázně 120 až 130 °C.  
Suspenze se vmíchá do 4 l ledové vody a po delším míchnání se  
získá krystalický 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-pipe-  
raziny-  
nyl]butyl}indol-5-karbonitril o teplotě tání 135 až 137  
°C, v podobě dihydrochloridu o teplotě tání 282 až 284 °C.

Obdobným způsobem se získá:

3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}indol,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}indol-  
5-karbonitril, monohydrochlorid, teplota tání 287 až 290 °C,  
3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny-  
nyl]butyl}-5-  
methoxyindol,

3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-ethoxyindol,  
 methylester 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-6-methoxyindol,  
 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-6-ethoxyindol,  
 methylester 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-6-karbonitril.

### Příklad 3

Směs 5,10 g (0,017 mol) 4-(5-fluor-indol-3-yl)butylesteru methansulfonové kyseliny [připravitelné reakcí 4-(5-fluor-indol-3-yl)butanolu (připravitelného redukcí 4-(5-fluor-indol-3-yl)butanové kyseliny lithiualuminiumhydridem, která se může připravit podobnou reakcí, jako je Japp-Klingemannova reakce, v tetrahydrofuranu) s chloridem methansulfonové kyseliny], 4,0 g (0,015 mol) 4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)piperazinhydrochloridu (příprava připomenuta v příkladu 1), 200 ml acetonitrilu a 10,0 ml triethylaminu se nechává reagovat po dobu 30 hodin na parní lázni za míchání. Zpracováním obvyklým způsobem se získá 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-fluorindol, hydrochlorid, teplota tání 293 až 295 °C.

Obdobným způsobem se získá:

3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-chlorindol,  
 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-6-fluorindol,

3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-6-chlorindol,  
3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol,  
3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-fluorindol,  
3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-6-fluorindol,  
3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-chlorindol,  
3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-6-chlorindol,

#### Příklad 4

Směs 0,0098 mol 4-(5-methoxykarbonylindol-3-yl)butylesteru methansulfonové kyseliny (příprava popsána v příkladu 3) a 0,0097 mol 4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)piperazinu se v acetonitrilu zahřívá po dobu přibližně 96 hodin na parní lázni. Reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem a čistí se. Získá se methylester 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny.

Obdobným způsobem se získá:

methylester 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
methylester 3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
methylester 3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
methylester 3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
methylester 3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
methylester 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-

piperazinyllbutyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-5-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazi-  
 nyl}butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
 methylester 3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-  
 piperazinyllbutyl}indol-6-karboxylové kyseliny.

#### Příklad 5

Vaří se 1,8 g methylesteru 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-

6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylové kyseliny po dobu 30 minut se 100 ml 2n ethanolického roztoku hydroxidu draselného. Zpracováním obvyklým způsobem se získá 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karboxylová kyselina.

Obdobným způsobem se získá:

- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-indol-6-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-indol-6-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylová kyselina,
- 3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-5-karboxylové kyseliny,
- 3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,

3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny,  
3-{4-[4-(7-kyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}indol-6-karboxylové kyseliny.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky:

#### Příklad A

##### Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky uzavřou. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

#### Příklad B

##### Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a 1400 g kakového másla, vlije se do

formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

#### Příklad C

##### Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu ve 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku je možno používat jakožto očních kapek.

#### Příklad D

##### Mast

500 mg účinné látky obecného vzorce I se smísí s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

#### Příklad E

##### Tablety

Ze směsi 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg steárátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

#### Příklad F

##### Dražé

Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

#### Příklad G

##### Kapsle

O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg účinné látky obecného vzorce I tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

#### Příklad H

##### Ampule

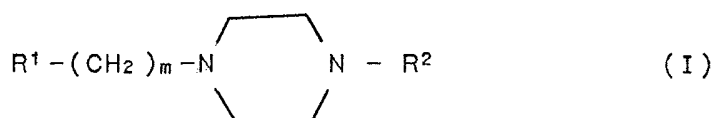
Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí, lyofilizuje se za aseptických podmínek a sterilně se ampule uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

#### Průmyslová využitelnost

Derivát piperazinu a jeho farmaceuticky vhodné soli jsou jako mocné 5-HT<sub>1A</sub> agonisty a inhibitory 5-HT-reabsorpce vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování centrálního nervového systému zvláště antidepresiv a anxiolytik.

# P A T E N T O V É      N Á R O K Y

## 1.      Derivátů piperazinu obecného vzorce I



kde znamená

$R^1$       indol-3-ylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, CN, A, AO, OH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA a CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>,

$R^2$       2-oxo-2H-1-benzopyran-6-ylovou nebo 2-oxo-2H-1-benzopyran-4-ylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jsou substituované jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího A, AO, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, COOH a COOA,

Hal      atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

A      alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, substituovanou popřípadě jedním až pěti atomy fluoru a/nebo chloru nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 10 atomy uhlíku a

n      2, 3 nebo 4

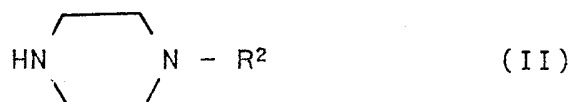
a jeho fyziologicky vhodné soli.

## 2.      Derivát piperazinu podle nároku 1 obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

a) 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]butyl}-indol-5-karbonitril,

- b) 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}-5-fluor-indol,
- c) 3-{4-[4-(2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperaziny]butyl}-indol-5-karbonitril,
- d) 3-{4-[4-(7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperaziny]butyl}indol-5-karbonitril.

3. Způsob přípravy derivátu piperazinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde  $\text{R}^2$  má shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde znamená

L Cl, Br, J, OH, OCOA, OCOPh, OSO<sub>2</sub>A, OSO<sub>2</sub>Ar přičemž Ar znamená fenylovou nebo tolylovou skupinu a A alkylovou skupinu, nebo jinou reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu nebo lehce nukleofilně substituovatelnou uvolňovanou skupinu a

$\text{R}^1$ , m a k mají shora uvedený význam,

nebo se redukčně aminuje sloučenina obecného vzorce IV



kde  $\text{R}^1$  a m mají shora uvedený význam, sloučeninou obecného vzorce II,

nebo se sloučenina jinak odpovídající obecnému vzorci I, která však místo alespoň jednoho atomu vodíku obsahuje alespoň jednu redukovatelnou skupinu, a/nebo alespoň jednu přídatnou C-C-vazbu a/nebo alespoň jednu vazbu C-N-, zpracovává redukčním činidlem,

nebo se sloučenina jinak odpovídající obecnému vzorci I, která však místo alespoň jednoho atomu vodíku obsahuje alespoň jednu solvolyzovatelnou skupinu, zpracovává solvolyzačním činidlem,

a/nebo se popřípadě skupina symbolu  $R^1$  a/nebo  $R^2$  převádí na jinou skupinu symbolu  $R^1$  a/nebo  $R^2$  tak, že se například skupina symbolu OA štěpí za vytožení skupiny OH a/nebo se skupina CN, COOH nebo COOA derivatizuje a/nebo se například primární nebo sekundární atom dusíku alkyluje a/nebo se získaná zásada nebo kyselina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

4. Způsob přípravy farmaceutických prostředků, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podle nároku 1 o-  
becného vzorce I a/nebo její fyziologicky nezávadná sůl spolu  
s alespoň jedním pevným, kapalným nebo polokapalným nosičem  
nebo pomocnou látkou a popřípadě spolu s alespoň jednou další  
účinnou látkou převádí na vhodnou dávkovací formu.

5. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučenina podle nároku 1 o-  
becného vzorce I a/nebo její fyziologicky nezávadnou sůl.

6. Použití sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I a/  
nebo její fyziologicky nezávadné soli pro výrobu léčiv.

7. Použití sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I a/  
nebo její fyziologicky nezávadné soli pro potírání nemocí.