



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34449 (13) C2

(51) 7 C07D401/06, 403/06,  
A61K31/395

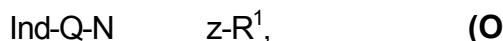
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І  
НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРИДИНУ ТА ПІПЕРАЗИНУ, ЩО МАЮТЬ АНТИДЕПРЕСАНТНУ І АНКСЮЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 94065681  
(22) 01.08.1994  
(24) 15.03.2001  
(31) Р 4333254.4  
(32) 30.09.1993  
(33) DE  
(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.  
(72) Бьотхер Хеннінг (DE), Сейфрайд Крістоф (DE), Бартосцук Герд (OE), Грайнер Хартмут (DE)  
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)  
(56) DE, 3907974 A 1, 1990.  
DE, 4127849 A, 25.02.93.  
DE, 4101686 A, 1993.  
SU, 900812A, 1982.  
SU, 1206277 A, 1986.  
(57) 1. Производные пиперидина и пиперзина формулы (I):



где Ind - однократно замещенный с помощью OH, OA, CN или COR<sup>2</sup> индол-3-ильный остаток; R<sup>1</sup> - незамещенный или однократно замещенный с помощью CH<sub>2</sub>OH или COR<sup>2</sup> бензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, хроман-6-ил; Q — StHgt; 2 • N или CR<sup>3</sup>; A - алкил с 1-6 C-атомами; R<sup>2</sup> - OH, OA или NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> • H, OH или OA; m = 2, 3 или 4,

а также их физиологически приемлемые соли, обладающие внтидепрессантной и анксиолитической активностью.

2. Производные формулы (I) по п.1, представляющие собой 1-(4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил)-4-(2-гидро1(симетилбензофуран-5-ил)-пиперазин; 1-[4-(5-кэрбамоил-индол-3-ил)-бутил]-4-п1Д-рокси-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин; 1 -[4-(5-карбамоил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин; 1 -(4-(5 -метокси-индол-3 -ил)-бутил] -4-(2,3 -дигидробензофуран-5 -ил)-пиперазин; »-(4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-этоксикарбонилбензофуран-5-ил)-пиперазин; 1 -[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин; 1 - [4-(5 -метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин; 1

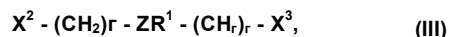
-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин

3. Способ получения производных пиперазинэ и пиперидина формулы (I), а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



где X<sup>1</sup> - X или NH<sub>2</sub> и X - хлор, бром, йод, OH или реакционноспособная, функционально измененная OH-группа,

Ind и Q имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (III)



где X и X<sup>3</sup> могут быть одинаковыми или разными и обозначают X, если X<sup>1</sup> ж NH<sub>j</sub>, или вместе обозначают NH;

Z и R<sup>1</sup> имеют указанные значения, или соответствующее формуле (I) соединение, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизующих групп, обрабатывают сольволизующим средством,

и/или, в случае необходимости, OA-группу расщепляют с образованием OH-группы, и/или группу Ind, и/или группу R<sup>1</sup> превращают в другую группу Ind и/или R , и/или полученное основание или кислоту формулы (I) путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из их солей.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая 5-HT<sub>1A</sub>-агонистическим и 5-HT-Reuptake-noflaa-ляющим действием, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве и, при необходимости, обычные добавки и носители.

5. Способ получения 4>армацевтической композиции, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или одну из его фармацевтически приемлемых солей вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомогательным веществом превращают в пригодную дозировочную форму.

CM

O

O)

Изобретение относится к новым производным пиперидина и пиперазина формулы I



где Ind - незамещенный или одно- или двукратно замещенный гидроксильной, ОА, CN, Hal, COR<sup>2</sup> или CH<sub>2</sub>R индол-3-ильный остаток,

-R<sup>1</sup> - незамещенный или однократно замещенный с помощью CN, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA или COR<sup>2</sup> бензофуран-5-ил, соответственно 2, 3-дигидробензофуран-5-ил-, хроман-6-ил, хроман-4-он-6-ил, 3-хромен-6-ил или хромен-4-он-6-ил;

O — C<sub>1</sub>H<sub>7</sub>ti

Z - N или CR<sup>3</sup>;

A - алкил с 1 - 6 C-атомами;

Hal - F, Cl, Br, I;

R<sup>2</sup> - OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA или NA<sub>a</sub>;

R<sup>3</sup> - H, OH или OA;

t - 2,3 или 4,

а также к их физиологическим приемлемым солям, оказывающим 5-HT<sub>1A</sub> - агонистические и 5-HT-Reuptake - подавляющие действия.

В основу изобретения положена задача получения новых соединений, которые можно применять для приготовления лекарственных средств.

Найдено, что соединений формулы I и их физиологически приемлемые соли присоединения кислот обладают ценными фармакологическими свойствами. Так, в особенности они оказывают воздействия на центральную нервную систему, прежде всего 5-HT<sub>1A</sub>-агонистические и 5-HT-Reuptake-подавляющие действия. Соединения, далее, проявляют серотонин-агонистические и серотонин-антагонистические свойства. Они подавляют связывание содержащих тритий лигандов серотонина с гиппокамфальными рецепторами (Cossery и др., European f. Pharmacol., 140 (1987), 143-155). Кроме того, наступают изменения в ДОРА-аккумуляции в Striatum и 5-HTP-аккумуляции в N.raphe (Seyfied и др., European f. Pharmacol., 160 (1989), 31-41). Далее, они проявляют анальгетические и снижающие кровяное давление воздействия; так, в случае спонтанно гипертонических, со вставленным катетером, бодрствующих крыс (штамм SHR (Okamoto) NIH-MO-CHB-Ktsslegg метод см. Weeks и tones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med 104 (1960), 646-648), непосредственно измеряемое кровяное давление снижается после перорального введения соединений. Точно также эти соединения пригодны для профилактики и для борьбы с последствиями церебрального инфаркта (apoplexia cerebri), как инсульт и церебральная ишемия.

Соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли присоединения кислот поэтому можно применять в качестве лекарственных биологически активных веществ для анксиолитических, антидепрессивных, нейролептических, антипсихотических и/или противогипертонических средств и также в качестве промежуточных продуктов для получения других лекарственных биологически активных веществ.

Предметом изобретения являются производные пиперидина и пиперазина формулы I, а также их физиологически приемлемые соли присоединения кислот.

Остаток A обозначает алкил с 1, 2, 3, 4, 5 или 6, в особенности с 1 или 2 C-атомами, предпочтительно метил, далее также этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. OA предпочтительно представляет собой метоксигруппу, далее также этокси-, н-пропокси, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутоксигруппу, NHA обозначает предпочтительно метиламиногруппу, далее этиламино-, изопропиламино-, н-бутиламино-, изобутиламино-, втор-бутиламино- или трет-бутилэминогруппу. NAz предпочтительно обозначает диметилвминогруппу, далее N-этил-N-метиламино-, диэтиламино-, ди-н-пропиламино-, ди изопропиламино- или ди-н-бутиламиногруппу.

Аналогичным образом, CO-NHA предпочтительно обозначает N-метилкарбамоил или N-этил-карбамоил, CO-NH<sub>2</sub> предпочтительно обозначает N, N-диметилкарбамоил или N, N-ди-этилкарбамоил.

Остаток Ind обозначает незамещенный или одно- или двукратно замещенный одним из указанных остатков индол-3-ильный остаток. Предпочтительно он замещен в положении 5, далее также в положении 4, 6 или 7. Далее, возможно замещение в положение 1 или 2. Предпочтительными заместителями индол-3-ильного остатка являются OH, OA, CN, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, однако также CO<sub>2</sub>H, F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHA или CONA<sub>2</sub>, причем A предпочтительно обозначает метил или этил.

Остаток R<sup>1</sup> предпочтительно обозначает • незамещенный или однократно замещенный с помощью -CH<sub>2</sub>OH, -CONH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>A или -CO<sub>2</sub>NHA бензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, хроман-6-ил или хромен-4-он-6-ил.

Q предпочтительно обозначает -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, однако также -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> или (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, в то время как Z предпочтительно обозначает -N-, -C(OH)- или -CH-.

Соответственно этому предметом изобретения являются, в частности, те соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных, в особенности предпочтительно указанных выше значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены путем частичных формул 1a - 1g, которые соответствуют формуле I, где подробнее не указанные остатки и параметры имеют указанное в случае формулы I значение, где

в 1a : Ind - замещенный в положении 5 с помощью OH или OA индол-3-ильный остаток;

в 1b : Ind - замещенный в положении 5 с помощью CONH<sub>2</sub> или CN индол-3-ильный остаток;

в 1c : Z - азот и R<sup>1</sup> - замещенный или незамещенный бензофуран-5-ил,

в 1d : Z - C(OH)- и R<sup>1</sup> - незамещенный или замещенный бензофуран-5-ил.

в 1e : Z - азот и R<sup>1</sup> - 2,3-дигидробензофуран-5-ил;

в 1f : Z - азот и R<sup>1</sup> - хроман-6-ил;

в 1g : Z - азот и R<sup>1</sup> - хромен-4-он-6-ил.

В особенности предпочтительны соединения частичных формул  $f_n$ , а также  $lah-(gh)$ , которые соответствуют частичным формулам I, а также  $la-Ig$ , где дополнительно Q обозначает  $-(CH_2)_4$ .

Предметом изобретения далее является способ получения производных индола формулы I а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы I



где  $X^1$  - X или  $NH_2$  и X обозначает C(, Br, I, OH или реакционноспособную функционально превращенную OH-группу; Ind и Q имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы III



где  $X^2$  и  $X^3$  могут быть одинаковыми или разными и, если  $X^1=NH_2$  каждый обозначает X или вместе обозначают NH. Z и  $R^1$  имеют указанные значения,

или для получения соединения формулы I, где Z - N. соединение формулы IV



где X, O и Ind имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы V



где  $R^1$  имеют указанное значение;

или соответствующее формуле I соединение, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C- и/или C-N-связей. обрабатывают с помощью восстанавливающего средства; или соответствующее формуле 1 соединение, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп, обрабатывают сольволизующим средством;

и/или, в случае необходимости, расщепляют ОА-группу с образованием OH-группы. и/или группу Ind, и/или группу Ag превращают в другую группу Ind, и/или Ag, и/или полученное основание, или кислоту формулы f путем обработки кислотой или основанием превращают в одну из их солей.

Получение соединений формулы I осуществляют известными способами, которые описаны в литературе {например, в справочниках, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg-Tieme, Штутгарт; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York; выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 4101686), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом можно также использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

Исходные вещества для заявляемого способа при желании можно также получать in situ таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы I

В соединениях формулы I  $X^1$  предпочтительно обозначает X; соответственно этому в соединениях формулы III  $X^2$  и  $X^3$  вместе предпочтительно обозначают NH. Остаток X предпочтительно обозначает хлор или бром; однако он может также обозначать иод, OH, или реакционноспособную, функционально измененную ОК-группу, в особенности алкилсульфонилоксигруппу с 1-6 C-атомами, (например, метансульфонилокси) или арилсульфонилоксигруппу с 6-10 C-атомами (например, бензолсульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, 1- или 2-нафталинсульфонилокси).

Соответственно этому производные индола формулы I получают в особенности путем взаимодействия соединений формулы Ind-Q-Cl или Ind-Q-Br с производными пиперидина или пиперазина формулы III, где  $X^2$  и  $X^3$  вместе обозначают NH-группу (ниже обозначают как соединения формулы III a).

Соединения формулы I и, в особенности, формулы III отчасти известны; неизвестные соединения формулы I и III можно легко получать аналогично известным соединениям.

Первичные спирты формулы Ind-Q-OH получают, например, путем восстановления соответствующих карбоновых кислот или их сложных эфиров. Обработка с помощью тионилхлорида, бромводорода, трибромид фосфора или подобных галогенных соединений дает соответствующие галогениды формулы Ind-Q-Hal. Соответствующие сульфонилоксм-соединения получают из спиртов Ind-Q-OH путем введения во взаимодействие с соответствующими хлорангидридами сульфокислот.

Соединения, содержащие иод, формулы Ind-Q-I, получают, например, путем воздействия иодида калия на соответствующие сложные эфиры п-толуолсульфокислоты. Амины формулы Ind-Q-NH<sub>2</sub> получают, например, из галогенидов с фталимидом калия или путем восстановления соответствующих нитрилов.

Производные пиперазина формулы IIIa большей частью известны и получают, например, путем взаимодействия бис-(2-хлорэтил)-амина или бис-(2-хлорэтил)-аммонийхлорида с 5-аминобензофураном, 2,6-дигидро-5-аминобензофураном, 6-аминохроманом или 6-аминохромен-4-оном или с соответственно замещенным производным указанных соединений. Соединения формулы III ( $X^2$  и  $X^3$  каждый означает X), например, получают путем восстановления сложных диэфиров формулы алкил-ООС-CH<sub>2</sub>-г<sup>1</sup>-СNa-СОО-алкил до соединений формулы HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-ZR<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH (III,  $X^1 = X^2 = OH$ ) и в случае необходимости путем последующего взаимодействия с SOCl<sub>2</sub> соответственно RBr<sub>3</sub>.

Взаимодействие соединений формул I и III осуществляют по способам, которые известны из литературы для алкилирования аминов. 8 отсутствие растворителя можно сплавлять компоненты друг с другом, в случае необходимости в

закрытой трубке или в автоклаве. Однако также можно превращать соединения в присутствии индифферентного реагента в качестве растворителя пригодны, например, углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, кетоны, как ацетон, бутанол, спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол, простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, амиды, как диметилформамид (ДМФ) или N-метил-пирролидон, нитрилы, как ацетонитрил, в случае необходимости также смеси этих растворителей друг с другом или смеси с водой. Может быть благоприятная добавка кислотосвязывающего средства, например гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, карбоната или бикарбоната щелочного или щелочноземельного металла, или другой соли слабой кислоты щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно калия, натрия или кальция; или добавка органического основания, как триэтилмин, диметиламин, пирдин или хиолин, или избытка аминокомпоненты Ind-Q-NH<sub>2</sub>, соответственно производного пиперидина или пиперазина формулы I из В зависимости от применяемых условий время реакции составляет от нескольких минут до 14 дней; температура реакции составляет 0-150°C, обычно 20-131°C.

Далее соединение формулы I можно получать тем, что соединение формулы Ind-Q-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X)? (IV) вводят во взаимодействие с соединением формулы IV-NH? (V).

Соединения формулы V большей частью известны; неизвестные соединения можно легко получать по аналогии с известными. Их можно получать, например, исходя из соответственно замещенных нитросоединений, путем восстановления переводить в амины формулы (V). Соединения формулы (V) можно получать путем взаимодействия Ind-Q-Ci, Ind-Q-Br или Ind-Ci с вторичными аминами формулы H<sup>1</sup>C(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X)<sub>2</sub>.

Взаимодействие соединений формулы IV и V осуществляют по способам, которые известны из литературы для ацилирования аминов и уже указаны выше.

Далее, соединение формулы t можно получать тем, что форпродукт, который вместо атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C-и/или C-N-связей, обрабатывают восстановителем, предпочтительно при температурах от -80 до +250°C в присутствии по меньшей мере одного инертного растворителя.

Восстанавливаемые (заменяемые водородом) группы представляют собой, в частности, кислород в карбонильной группе, гидроксил, арилсульфонилокси-группу (например, п-толуолсульфонилокси), N-бензолсульфонил, N-бензил или O-бензил.

В принципе, соединения, которые содержат только одну, или соединения, которые содержат наряду друг с другом две или более вышеуказанных групп, соответственно дополнительных связей, можно восстановительно переводить в соединения формулы I: при этом одновременно могут восстанавливаться заместители в группе Ind, которые содержались в исходном соединении.

Предпочтительно для этого используют атомарный водород или комплексные гидриды металлов, далее восстановление по Вольфу-Кижери, а также восстановления с помощью газообразного водорода при катализе с помощью переходных металлов.

Предпочтительные исходные вещества для восстановления соответствуют, например, формуле VI



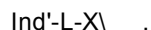
где Ind - остаток Ind, который может быть дополнительно замещен арилсульфонильной группой или алкилоксикарбонильной группой в положении t;

I - Q или соответствующую остатку O цепь, где одна или несколько -CH<sub>2</sub>-групп заменены на -CO-, и/или один или несколько атомов водорода заменены на одну или несколько OH-групп или двойную связь;

R<sup>1</sup> имеет указанное значение, где одновременно не могут быть Ind<sup>1</sup> = Ind и Ls=Q.

В соединениях формулы VI L предпочтительно обозначает -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-, в частности -COCO-, -COCH<sub>2</sub>CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-, в частности -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-, далее, например, -CO-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>.

Соединения формулы VI получают, например, путем взаимодействия F<sup>1</sup>-пиперазина или 4-N'-пиперидина с соединением формулы VII



где R<sup>1</sup> Ind<sup>1</sup>, L и X имеют указанные значения, при условиях, которые были указаны выше для взаимодействия соединений формулы II и III.

Если в качестве восстановителя применяют атомарный водород, то его можно получать, например, путем обработки металлов слабыми кислотами или основаниями. Так, например, можно применять смесь цинка с раствором щелочи или железа с уксусной кислотой. Также пригоден применение натрия или другого щелочного металла, растворенного в спирте, как этиол, изопропанол, бутанол, амилловый или изоамилловый спирт или фенол. Далее, можно применять алюминий-никелевый сплав в водно-щелочном растворе, в случае необходимости при добавке этанола. Также для получения атомарного водорода пригодны амальгамы натрия или алюминия в водно-щелочном или водном растворе. Взаимодействие можно осуществлять также в гетерогенной фазе, причем целесообразно применять водную, или бензольную, или толуольную фазу.

В качестве восстановителя далее особенно предпочтительно можно использовать комплексные гидриды металлов, как U, AlH<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub>, диизобутилалюминийгидрат или NaAlOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>AlH<sub>2</sub>. а также диборан, если желательно, при добавке катализаторов, как B(3, AlC<sub>3</sub> или LiBr. В качестве растворителя для этого пригодны в особенности

простые эфиры, как диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, ТГФ, диоксан, диглимы или 1,2-диметоксигетан, а также углеводороды, как бензол. Для восстановления с помощью  $\text{NaBH}_4$  в качестве растворителя а первую очередь пригодны спирты, как метанол или этанол, далее вода, а также водные спирты. Согласно этим способам предпочтительно восстанавливают при температурах от  $-80^\circ\text{C}$  до  $+150^\circ\text{C}$ , в особенности примерно при  $0-100^\circ\text{C}$ .

Особенно предпочтительно  $-\text{CO}-$ группы в амидах кислот (например, таковых формулы VI, где L обозначает  $-(\text{CH}_2)_n-$   $-\text{CO}-$ группу] можно восстанавливать с помощью  $\text{LiAlH}_4$  в ТГФ при температурах примерно  $0-66^\circ\text{C}$  до  $\text{CH}_2$ -групп. При этом одновременно восстановительно отщепляются находящиеся в положении 1 индольного кольца арилсульфонильные защитные группы. N-Бензильные группы могут восстановительно отщепляться с помощью натрия в жидком аммиаке.

Далее, одну или несколько карбонильных групп можно восстанавливать до  $\text{CH}_2$ -групп по методу Зольфа-Кижнера, например путем обработки с помощью безводного гидразина в абсолютном этаноле под давлением и при температурах примерно  $150-250^\circ\text{C}$ . В качестве катализатора предпочтительно применяют алкогольаты натрия, восстановление также можно варьировать по методу Huang-Minlon тем, что превращают с помощью гидразингидрата в высококипящем, смешивающемся с водой растворителе, как диэтиленгликоль или триэтиленгликоль, в присутствии щелочи, как гидроксид натрия. Реакционную смесь, как правило, кипятят примерно 3-4 часа. Затем отгоняют еодой и образовавшийся гидразон разлагают при температурах вплоть до примерно  $200^\circ\text{C}$ . Восстановление по Вольфу-Кижнеру также можно осуществлять при комнатной температуре в диметилсульфоксиде с помощью гидразона.

Кроме того, определенные восстановления можно осуществлять при применении газообразного  $\text{H}_2$  при каталитическом воздействии переходных металлов, как, например, никель Ренея или палладий. Таким образом, например,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{SH}$  или, в определенных случаях, также  $\text{OH}-$ группы можно заменять водородом. Точно так же нитрогруппы путем каталитического гидрирования с помощью  $\text{Pd}/\text{H}_2$  в метаноле можно превращать в  $\text{NH}_2$ -группы.

Соединения, которые обычно соответствуют формуле I, однако, вместо одного или нескольких  $\text{H}$ -атомов содержат одну или несколько сольволизуемых групп, можно сольволизировать, в частности гидролизовать, до соединений формулы I.

Исходные вещества для сольволиза, например, получают путем взаимодействия соединений формулы VII с соединениями, которые соответствуют формуле II ( $\text{X}^n\text{X}$ ), однако вместо одного или нескольких  $\text{H}$ -атомов содержат одну или несколько сольволизуемых групп. Так, в частности, производные 1-ацил-индола, соответствующие формуле I, однако в положении 1 индольного остатка содержащие ацильную группу, предпочтительно алкоксикарбонильную, алкиноильную, алкилсульфонильную или арилсуль-

фонильную группу, смотря по обстоятельствам, с количеством атомов углерода вплоть до 10. как метан-, бензол- или  $p$ -толуолсульфонил, можно гидролизовать до соответствующих, незамещенных в положении 1 индольного кольца производных индола, например, в кислой, лучше в нейтральной или щелочной среде, при температурах  $0-20^\circ\text{C}$ . В качестве оснований целесообразно применяют гидроксид натрия, калия или кальция, карбонат натрия или калия или аммиак. В качестве растворителя предпочтительно выбирают воду; низшие спирты, как метанол, этанол, простые эфиры, как ТГФ, диоксан, сульфоны, как тетраметилсульфон; или их смеси, особенно содержащие воду смеси. Гидролиз также можно осуществлять уже при обработке одной еодой, в особенности при кипении.

Далее, соединение формулы I само по себе известными способами можно превращать в другое соединение формулы I.

Соединение формулы I, где  $\text{R}^1$  обозначает замещенный с помощью  $\text{CO}-\text{R}^1$  индол-3-альный остаток, можно получать путем дериатизации соответствующих карбокси-индол-3-альных соединений. Например, кислоты можно этерифицировать до сложных эфиров с помощью соответствующих спиртов или алкогольатов при применении само по себе известных методов. Далее, кислоты или сложные эфиры можно амидировать с помощью первичных или вторичных аминов. Предпочтительно взаимодействие свободной карбоновой кислоты с амином при условиях пептидного синтеза. Эта реакция предпочтительно проводится в присутствии дегидратирующего средства, например карбодиимида, как дициклогексилкарбодиимид или  $N$ -(3-диметиламинопропил)- $N$ -этилкарбодиимид; далее, ангидрид пропанфосфорной кислоты (см. *Angew. Chem.* 92, 129, 1980), дифенилфосфорилазид или 2-этокси- $\text{N}$ -этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, в инертном растворителе, например галогенированном углеводороде, как дихлорметан, простом эфире, как ТГФ или диоксан, амиде, как ДМФ или диметилацетамид, нитриле, как ацетонитрил, при температурах примерно от  $-10^\circ\text{C}$  до  $40^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $0-30^\circ\text{C}$ . Вместо кислот, соответственно амида, также можно использовать в реакции реакционноспособные производные этих веществ, например такие, в которых реакционноспособные группы промежуточно блокированы защитными группами. Кислоты также можно применять в форме их активированных сложных эфиров, которые целесообразно получают *in situ*, например путем добавки 1-гидросибензотриазола или  $N$ -гидроксисукцинимид.

Далее, циан-замещенные индол-3-альные остатки можно гидролизовать до карбокси-индол-3-альных или карбоксамидо-индол-3-альных остатков.

Особенно благоприятно, однако, наоборот, также получать нитрилы путем отщепления воды, исходя из амидов, например с помощью трихлорацетилхлорида с  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  (*Synthesis* (2), 164, 1985) или с помощью  $\text{POCl}_3$  (*J. Org. Chem.* 26, 1003, 1961).

Полученное основание формулы I с помощью кислоты можно переводить в соответ-

вующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения пригодны кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, как серная кислота, галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота; фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота; азотная кислота: сульфаминовая кислота; далее, органические кислоты, в частности алифатические, эциклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосвоенные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, как муравьиная, уксусная, пропионовая, пивалиновая, диэтилуксусная, малоновая, янтарная, пимелиновая, фумаровая, малеиновая, молочная, винная, яблочная, бензойная, салициловая, 2-фенилпропионовая, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, никотиновая, изоникотиновая кислота; метан- или этансульфокислота; этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Свободные основания формулы I, если желательно, можно высвобождать из их солей путем обработки сильными основаниями, как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия, если в молекуле нет никаких других кислотных групп. В тех случаях, где соединения формулы I содержат свободные кислотные группы, то солеобразование также можно достигать с помощью оснований. В качестве оснований пригодны гидроксиды щелочных металлов, гидроксиды щелочноземельных металлов или органические основания в форме первичных, вторичных или третичных аминов.

Предметом изобретения далее является применение соединений формулы I и их физиологически приемлемых солей для приготовления фармацевтических композиций, в особенности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним носителем или вспомогательным веществом и, в случае необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно перерабатывать в пригодную дозировочную форму.

Предметом изобретения далее являются средства, в особенности фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы I и/или одну из его физиологически приемлемых солей. Эти композиции могут использоваться в качестве лекарственного средства в медицине и ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для энтерального (например, орального), парентерального или топического применений и не реагируют с новыми соединениями, например вода, растительные масла, бензиловый спирт, полиэтиленгликоли, желатина, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелин. Для энтерального применения служат в особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки, капли или свечи, для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы; далее, суспензии, эмульсии или имплантаты; для топического при-

менения служат мази, кремы или пудра. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекции.

Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как смазки, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они также могут содержать одно или несколько других биологически активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли могут применяться при терапевтической обработке человеческого или животного организма и при борьбе с заболеваниями. Они пригодны для лечения заболеваний центральной нервной системы, как состояния напряжения, депрессии и/или психозы, и побочных действий при лечении гипертонии (например, с помощью  $\alpha$ -метилдона). Далее, соединения могут найти применение в эндокринологии и гинекологии, например для лечения акромегалии, недоразвития половых желез, вторичной аменореи, предменструального синдрома, нежелательной пуперальной лактации, далее для профилактики и терапии церебральных нарушений (например, мигрени), в особенности в гериатрии, подобно, как известные эргот-алкалоиды, и для борьбы с последствиями церебральных инфарктов (Apoptexia cerebri), как инсульт и церебральная ишемия.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводятся аналогично известным, имеющимся в продаже препаратам (например Бромокристин, Дигидроэргокорнин), предпочтительно в дозах примерно 0,2-500,0 мг, в особенности 0,2-50,0 мг, на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,001-10,0 мг/кг веса тела. Низкие дозировки (примерно 0,2-1 мг на дозировочную единицу; примерно 0,001-0,005 мг/кг веса тела) применяются, в частности в случае средства против мигрени; для прочих показаний предпочтительны дозировки 10-50 мг на дозировочную единицу. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, стоимости, момента и пути; введения, от скорости выделения комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое подлежит лечению. Предпочтительно оральное применение.

В нижеследующих примерах "обычная обработка" обозначает: если необходимо, добавляют воду, экстрагируют дихлорметаном, отделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации. Температуры указаны в °C. Rf-значения получают с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле.

Пример 1. 1,8 г 3-(4-хлорбутил)-5-метоксииндолз (получен путем диазотирования л-метоксисанипина, взаимодействия с этиловым эфиром циклогексанон-2-карбоновой кислоты по Japp-Khngemann до получения 4-(2-карбэтоксинитон-с'ил)-мэсляной кислоты, омыления, декарбоксилирования, восстановления с помощью UА(Н и взаимодействия с SOCb), а также 1,9 г 1-(2-гидроксиметил-бензофуран-5-ил)-пиперазина (получен путем взаимодействия М,Ы-бис-(2-хлорэтил)-амин с 2-гидроксиметил-5-аминобензофураном) растворяют в 200 мл ацетонитрила и перемешивают 10 часов при комнатной температуре. После обычной обработки получают 1-[4-(5-метоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2-гидроксиметил-бензофуран-5-ил)-пиперазин  $T_{пл} = 159^{\circ}\text{C}$ .

Аналогичным образом путем взаимодействия

3-(4-хлорбутил)-5-метоксииндола с 1-{2,3-дигидробензофуран-5-ил}-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;  $t_{пл} = 111-112^{\circ}\text{C}$ ,

3-(4-хлорбутил)-5-метоксииндола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-гидроксииндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин,  $t_{пл} = 220 - 222^{\circ}\text{C}$ ,

3-(4-хлорбутил)-5-метоксииндола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин,  $t_{пл} = 129 - 130^{\circ}\text{C}$ ;

метилового эфира 3-(4-хлорбутил)-5-индол-карбоновой кислоты с 1\*(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

этилового эфира 3-(4-хлорбутил)-5-индол-карбоновой кислоты с 1-(бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-этоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-метоксииндола с 1-(бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-метоксииндола с 1-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазин;

Э-(4-хлорбутил)-5-цианиндола с 1-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-цианиндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-хлориндола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-хлориндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин.

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонилиндола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин,

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонилиндола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидином получают 1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин;

3-(хлорбутил)-5-метоксикарбонилиндола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидином получают 1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидин;

дол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидин,

3-(4-хлорбутил)-5-б-диметоксиимдола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-диметоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-цианиндола с 1-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-цианиндол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-пиперазин,

Э-(4-хлорбутил)-6-фториндола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(6-фториндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин

Пример 1. Кипятят 1,8 г 1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина (получен согласно примеру 1) со 100 мл 2 н. этанольного раствора КОН в течение 0,5 часа, обрабатывают, как обычно, и получают 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом путем омыления соответствующего сложного эфира исходя из 1-[4-(5-этоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазин,

1-[4-(5-метоксикарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-метилкарбонилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидин получают 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидин.

Пример 3. 2,8 г 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина суспендируют в 100 мл N-метилирролидона. Затем добавляют 3,2 г 2-хлор-1-метилпиридинийметансульфоната и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. В образовавшийся раствор пропускают вплоть до насыщения высушенный газообразный  $\text{NH}_3$  и снова перемешивают 10 часов. После обычной обработки получают 1-[4-(5-карбамоилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем амидирования нижеследующих карбоновых кислот с помощью 2-хлор-1-метилпиридинийметансульфоната из 1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидина получают 1-[4-(5-карбамоилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин,  $t_{пл} = 155-157^{\circ}\text{C}$ ;

1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидина получают 1-[4-(5-карбамоилиндол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидроксипиперидин,  $t_{пл} = 69^{\circ}\text{C}$  (разложение);

1-[4-(5-карбоксииндол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-карба-

моил-индол-3-ил)-бутилН-(хромай-6-ил)-липеразин

Пример 4. Аналогично примеру 3, исходя из 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил-4-(2-карбоксобензофуран-5-ил)]Липеразина, путем взаимодействия с 2-хлор-1-метил-пиридиний-метансульфонатом получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутилИ-(2-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин Т.пл. « 269 - 272°С (гидрохлорид).

Пример 5. Смесь 2,6г 3-(2-аминоэтил)-5-циан'индопа (получен путем взаимодействия 5-циэниндола с 2-хлорацетилхлоридом с образованием 3-(3-хлорацетил)-5-циан-индола, последующего восстановления с помощью диборана, взаимодействия с фталимидом и гидролиза) и 1 эквивалента 5-[М,М'ис-(2-хлорэтил)-амино]-бензофурана (получен путем взаимодействия 2-хлорэтил-хлорида с 5-аминобензофураном и после\* дующего восстановления с помощью диборана) в 40 мл ацетона и 40 мл воды кипятят в течение 20 часов и после этого обрабатывают, как обычно. Получают 1-[2/5-циаи-индол-3-ил/-этил]-4-/бензофуран-5-илАлиперазин.

Аналогичным образом, путем взаимодействия 5-{КМ-бис-(2-хлорэтил)-амино}-бензофурана с 3-(4-аминобутил)-5-метоксиметил-индолом получают 1-[4-(5-метокси-метил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперззин;

с 3-(3-аминопропил)-5-гидрокси-индолом получают 1-13-(5-гидрокси-индо л-3-ил)-пропил1-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с 3-(2-аминоэтил)-5-метокси-индолом по\* лучают 1-(2-(5-мвтокси-индол-3-ил)-этилН-(бвн\* зофуран-5-ил)-пиперазин;

с метиловым эфиром 3-(3-аминопропил)-5\* иидол-карбоиоаой кислоты получают 1-[3-(5-ме\* токсикарбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

-с этиловым эфиром 3-(2-эминоэтил)-5-индол-карбоновой кислоты получают 1-[2-(5-этокси-карбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с 3-(4-аминобутил)-5-фтор-иидолом получают 1-(4-(5-фтор-индол-3-ил) бутил)-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

с 3-(3-аминопропил)-5-циан-индолам получают 1-[3-(5-циан-индол-3-ил)-пропил]-4-(2-карбккси-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример 6. Аналогично примеру 5, путем взаимодействия 3,2 г 3-{2-амнно-этил)-5-метокси-индола с 1,3 эквивалентами с-!Ы,Ы-бис-(2-хлорэтил)-8мино1-хромана (получен путем взаимодействия 2-хлорацетил-хлорида с 6-аминохроматом и последующего восстановления с помощью диборана) получают 1-[2-(5-метокси-индсл-3-ил)-этил]-4\*(хроман-6-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем взаимодействия в- [ЧК-бис-(2-хлорэтил)-эмино]-хромана

с 3-(4-аминобутил)-5-метоксимвтил-индолом получают 1-(4-(5-метоксиметил\*иидол-3'Ил)-бутилН-(хромзн-6-мл)-пиперазин;

с 3'(3-аминопропил)-5-гидрокси-индолом получают 1-[3-(5-гмдроксииндол-3-ил)-пропил]Ч-(хроман-в-ил)-пиперазин;

с 3-(2-аминоэтил)-5-метокси-индолом получают 1-[2-(5-метокси-кндол-3-ил)-этил1-4-(крс-ман-6-ил)-пиперазин;

с метиловым эфиром 3-{3-аминопропил)-5-индолкарбоиовой кислоты получают 1-[3-(5-метохсикэрбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-(хроман-в-ил)-пиперэзин;

с этиловым эфиром 3-(2-аминоэтил)-5-индолкарбоновой кислоты получают 1-[2-(5-этокси-карбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-Б-ил)-липеразин;

с 3-(4-аминобутил)-5-фтор-индолом получают 1-14/5-фтор-индол-3-бутил]-4-(хроман-6-ил)пиперазин;

с 3-(3-аминопропил)-5-чиан-индолом получают 1-[3-(5-циан-индол-3-ил)-пропил1-4-(3-карбоксии-хроман-6-ил)-липеразин.

Пример 7. Раствор 3,9г 1-[4-(5-карбоксии-индол-3-ил)-бутилН-(2,3-ДИгидробензофуран-5-ил)-пиперазина в 250 мл ДМФ смешивают с 1 г N-метилформалина. При перемешивании добавляют раствор 1 эквивалента трет-бутиламинэ в 5 мл ДМФ. 1,3 г 1-гидроксibenзтриазола, а также раствор 1,9 г Ы-(3-диметиламинопропил)-Не-этилкарбодиимид-гидрохлорида в 20 мл ДМФ. Перемешивают 16 часов при комнатной температуре и фильтрат выпаривают. После обычной обработки получают 1-(4-(5-М-третбутил-карбамоил-индоЛ'3-ил)-бутил)-4-(2,3-дигидробензофуран-& ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем взаимодействия с трет-бутиламином, исходя из 1-[4-(5-карбоксии-индол-3-ил)-бутилИ-(хроман-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-Ы-трет-бутилкарбамоил-индоп-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)• пиперазин;

из 1-(4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил1-4-(2-карбоксии-бензофуран-5-ил)\*пиперазина, получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-Ы-трет-бутил-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример 8. Смесь 2,1 г 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиГперазина (получается согласно примеру 1), 1,8 г пиридингидрохлорида, а также 50 мл пиридина кипятят в те\* чение 3 часов. Охлаждают, выпаривают, обрабатывают как обычно и получают 1-[4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил1-4-(хроман-6-ил)-пиперазин. Т.пл. = 220 - 222°С

Аналогичным образом:

из 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(г,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-Ч4-(5-гидрокси-индсп-3-ия)-бутил1-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин;

из 1-[4-(5-метокси-иидол-3-ил)^утил)-4-(бвн-зофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-(4-(5-гидрокси-индол-3-ил)-бутил1-4-(беизофуран-5'Ип)-пиперазин,

из 1-Е4-(Б-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазина получают 1-[4-(5-гидроксикарбонил-индол-3'ИЛ)-бутил]-4-(хромен-4-он-6-ил)-пиперазин;

из 1-14-(5-метоксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-<бензофураи-5-ил)-пиперазина получают 1-14-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил1-4-(бензофу-рзн-5-ил)-пиперазин;

из 1-[2-(5-метокси-индол-3-ил)-этил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазина получают 1-[2/5-гидрокси-индоп-3-ил)-этил1-4-(бензофураи-5-илНиперазин

Пример 9. Аналогично примеру 1 исходя из 3-(4-хлорбутил)-5-цианиодида (получен путем



взаимодействия 5-циан-индола с 4-хлорбутирилхлоридом с образованием 3-{4-хлорбутирил-5-метокси-индола} и последующего восстановления с помощью  $\text{MaA1Hg}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  путем взаимодействия его с 1-(2-этоксикарбонилбензофуран-5-ил)-пиперазином (получен путем взаимодействий М.М-бис-(2-хлорэтил)-амин с 2-этоксикарбонил-5-амино-бензофураном) после обычной обработки получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-этоксикарбонил-бензофуран-5-ил)-пиперазин. Т.пл. ~ 221 - 223°С (диэтилохлорид).

Аналогичным образом, путем взаимодействия

3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(5-цианбензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-циан-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5,6-диметокси-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-диметокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5,6-дифтор-индола с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-дифтор-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

метилового эфира 3-(4-хлорбутил)-6-индол-карбоновой кислоты с 1-(хроман-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(6-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

этилового эфира 3-(3-хлорпропил)-6-индол-карбоновой кислоты с 1-(2-циан-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[3-{6-этоксикарбонил-индол-3-ил}-пропил]-4-(2-циан-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-5-метокси-индола с 1-(2-N-метил-карбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-N-метилкарбамоил-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(4-хлорбутил)-6-хлор-индола с 1-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[4-(6-хлор-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-(2-хлорэтил)-5-циан-индола с 1-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазином получают 1-[2-(5-циан-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазин;

3-(2-хлорэтил)-5,6-дихлор-индола с 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[2-(5,6-дихлор-индол-3-ил)-этил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-5-метоксикарбонил-индола с 1-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-пиперазин;

3-(γ-хлорэтил)-5-метоксикарбонил-индола с 4-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-4-пиперидином получают 1-[2-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-6-метоксикарбонил-индола с 4-(3-карбокси-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидином получают 1-[4-(6-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(3-карбокси-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-7-метоксикарбонил-индола с 4-(3-карбокси-бензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидином получают 1-[4-(7-метоксикарбонил-ин-

дол-3-ил)-бутил]-4-(3-карбоксибензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидин;

3-(4-хлорбутил)-5,6-диметокси-индола с 1-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-пиперазином получают 1-[4-(5,6-диметокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример 10. К суспензии 0.6 г литий-п-нитрида в 20 мл ТГФ при перемешивании и при комнатной температуре прикапывают раствор 3.6 г 1-(4-(5-метокси-карбонил-индол-3-ил)-бутил)-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперидина в 40 мл ТГФ. Затем перемешивают следующий час при 25°С, добавляют 20 мл разбавленного раствора гидроксида натрия, отфильтровывают и фильтрат обрабатывают, как обычно. Получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-4-он-6-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем восстановления

1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидина получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

1-(4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил)-4-(бензофуран-5-ил)-пиперидина получают 1-[4-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-бутил]-4-(бензофуран-5-ил)-пиперазин;

1-[3-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-пропил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидина получают 1-[3-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-пропил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидин;

1-[12-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидина получают 1-[2-(5-гидроксиметил-индол-3-ил)-этил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидин.

Пример 11. В кипящий раствор 2,5 г 1-(4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил)-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперидина в 50 мл абсолютного метанола в течение 2 часов пропускают газообразный  $\text{H}_2\text{S}$ . Затем кипятят следующий час, обрабатывают, как обычно, и получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-пиперазин.

Аналогичным образом, путем этерификации до сложного эфира

1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-гидрокси-пиперидина получают 1-(4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил)-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-пиперидин;

1-[4-(5-карбокси-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперидина получают 1-[4-(5-метоксикарбонил-индол-3-ил)-бутил]-4-(хроман-6-ил)-пиперазин;

1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-карбокси-бензофуран-5-ил)-пиперидина получают 1-[4-(5-циан-индол-3-ил)-бутил]-4-(2-метокси-карбонил)-бензофуран-5-ил)-пиперазин.

Пример А. Стекланный пузырек для инъекции.

В растворе 100 г биологически активного вещества формулы I и 5 г диэтил гидрофосфата в 3 л дважды перегнанной воды с помощью 2 н. соляной кислоты устанавливают pH 6,5, раствор стерильно фильтруют, разливают в стеклянные пузырьки для инъекции, лиофилизируют и стерильно закрывают. Каждый стеклянный пу\*

зырек содержит 5 мг биологически активного вещества

**Пример Б. Свечи**

Расплавляют смесь 20 мг биологически активного вещества формулы I с 100 г лецитина сои и 1400 г масла какао, разливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20 мг биологически активного вещества

**Пример В. Раствор**

Готовят раствор из 1г биологически активного вещества формулы I, 9,38г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48 г  $\text{NaHPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH 6,8, допивают до объема 1 л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять в качестве глазных капель.

**Пример Г. Мазь.**

500 мг биологически активного вещества формулы I смешивают с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

**Пример Д. Таблетки.**

Смесь 1 кг биологически активного вещества формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0.1 кг стеарата магния прессуют обычным образом в таблетки, таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг биологически активного вещества.

**Пример Е. Драже.**

Аналогично примеру Д, прессуют таблетки, которые затем обычным образом покрывают пок-

рытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

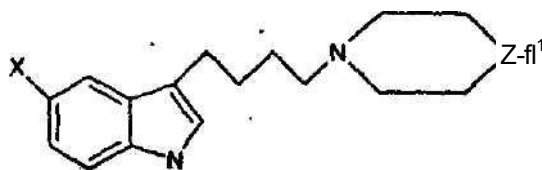
**Пример Ж. Капсулы**

2 мг биологически активного вещества формулы I обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы так, что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества.

**Пример З. Ампулы.**

Раствор 1 мг биологически активного вещества формулы I в 60 л дважды перегнанной воды разливают в ампулы, лиофилизируют в асептических условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10 мг биологически активного вещества.

Биологическая активность определялась для соединений общей формулы I



Данные по фармакологической активности приведены в таблице.

Пртмр	Т.Ш.Г.С)	X	Z		SH1A (нмоль)	6-НТ повторное поглощение (кмоль)
1	159	OCH <sub>3</sub>	N	A	0,2	40
3	69 (d)	CONH <sub>2</sub>	CON	B	0,2	3
3	155-157	CONH <sub>2</sub>	CH	B	2	7
1	111-112	OCH <sub>3</sub>	N	B	0.4	50
9	221-223	CN	N	C	3	0,3
4	269-272	CN	N	D	0,5	0,2
1	129-130	OCH <sub>3</sub>	N	E	2	BO
8	220-222	OH	N	E	0.2	1

A - 2-гидроксиметил-бензофуран-5-ил; B - 2,3-дигидробензофуран-5-ил; C - 2-этоксикарбонил-бензофуран-5-ил; D - 2-карбамоил-бензофуран-5-ил; E - хроман-6-ил.

Таким образом, видно, что соединений, согласно изобретению, обладают антидепрессантной и анксиолитической активностью.