



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59408 (13) C2

(51) 7 C07D405/12,405/14,409/12,409/14,  
A61K31/445,31/495МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛУ ТА 2,3-ДИГІДРОІНДОЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

2

(21) 2000020949

(22) 20 07 1998

(24) 15 09 2003

(86) PCT/DK98/00336, 20 07 1998

(31) 0892/97

(32) 25 07 1997

(33) DK

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р

(72) Мольтсен Айнер Кнуд, DK, Перрегор Енс Кріс-  
тіан, DK, Міккельсен Іван, DK, Сміт Гаррік Пол, DK

(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) EP, 0376607, A1, 04 07 1990

EP, 0529462, A1, 03 03 1993

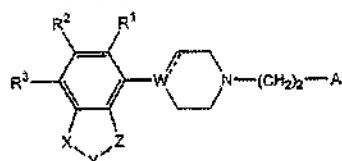
EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,  
volume 322, March 1997, Gerd D Bartoszyk et al,  
page 147-153

EP, 0574313, A1, 15 12 1993

DE, 4414113, A1, 26 10 1995

PSYCHOPHARMACOLOGY, volume 117, 1995, G  
Grunder et al, page 472-478

(57) 1 Похідні індолу або 2,3-дигідроіндолу загальної формули (I)



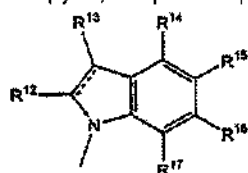
(I)

будь-які з їх енантіомерів або будь-яка їх суміш,  
або їх кислотні-адитивні солі, деX - -O-, -S- або -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>- іY - -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>- або -CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>- абоX і Y разом утворюють групу -CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup>- або -  
CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-,

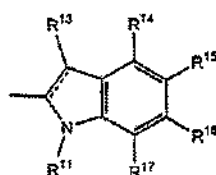
Z - -O- або -S-,

W - N, C або CH,

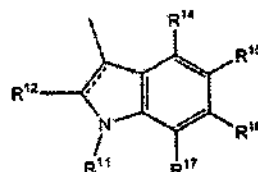
A - група, вибрана з групи формул (II), (III) і (IV)



(II)



(III)



(IV)

де переривчаста лінія означає необов'язковий зв'язок,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> і R<sup>17</sup> кожний незалежно вибраний з водню, галогену, трифторметилу, алкилу, алкенілу, алкінілу, циклоалкилу, алкокси, підрокси, формілу, ацилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, діалкіламінокарбоніламіно, нітро та ціано,  
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> кожний незалежно вибраний з водню і алкилу, таR<sup>11</sup> вибраний з водню, алкилу, алкенілу, алкінілу, циклоалкилу, арилу, арипалкилу, ацилу і формілу

2 - Сполука за п 1, де Z - -O-

3 - Сполука за п 1, де Z - -S-

4 - Сполука за п 1, де A - група формули (II)

5 - Сполука за п 1, де A - група формули (III)

6 - Сполука за п 1, де A - група формули (IV)

7 - Сполука за п 2, де A - група формули (II)

8 - Сполука за п 2, де A - група формули (III)

9 - Сполука за п 2, де A - група формули (IV)

10 - Сполука за п 3, де A - група формули (II)

11 - Сполука за п 3, де A - група формули (III)

12 - Сполука за п 3, де A - група формули (IV)

13 - Сполука за пп 1-12, де R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> вибраний з водню або метилу

14 - Сполука за п 1, що являє собою

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1H-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1H-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2-метил-1H-індол,

(13) C2

(11) 59408

(19) UA

6-Хлор-3-[2-[4-(2,2,5-триметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-4-хлор-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідро-1-піридил]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-метокси-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(5-Хлор-2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(6-хлор-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-метил-1Н-індол або  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-метил-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(6-хлор-1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 5-Хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензотіофен-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 6-Хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,  
 1-Ацетил-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індол,  
 1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 1-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-5-фтор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-2,3-дигідро-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-бутил-1Н-індол,  
 1-Аліл-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-пропаргіл-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1-метил-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-бензил-2,3-дигідро-1Н-індол,  
 1-Аліл-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індол,  
 1-Ацетил-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензо-1,4-дитіан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензо-1,4-дитіан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензо-1,4-дитіан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензо-1-тіа-4-оксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,  
 3-[2-[4-(Бензо-1-тіа-4-оксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол та  
 3-[2-[4-(Бензо-1-тіа-4-оксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол  
 або їхні кислотні-адитивні солі  
 15 Фармацевтична композиція для лікування порушення або хвороби, сприйнятливої до інгібування зворотного захоплення серотоніну та антагонізму 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів, яка містить активний інгредієнт та принаймні один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, яка **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт вона містить похідне індолу або 2,3-дигідроіндолу за будь-яким з пп 1-14, або будь-який з його енантіомерів або будь-яку їх суміш, або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль в терапевтично ефективній кількості  
 16 Похідні індолу або 2,3-дигідроіндолу за будь-яким з пп 1-14, або будь-які з їх енантіомерів або будь-яка їх суміш, або їх фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі для приготування лікарського засобу для лікування порушення або хво-

роби, сприйнятливої до інгібування зворотного захоплення серотоніну та антагонізму 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів

17 Сполука за п 16, де лікарський засіб є засобом для лікування афективних порушень, які включають депресію, психоз, тривожні порушення, включаючи загальне тривожне порушення, панічне порушення і нав'язливе компульсивне порушення

18 Спосіб лікування порушення або хвороби живого тваринного організму, включаючи людину, сприйнятливої до інгібування зворотного захоплення серотоніну та антагонізму 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів, при якому такому живому тваринному

організму, включаючи людину, вводять терапевтично ефективну кількість похідного індолу або 2,3-дигідроіндолу за будь-яким з пп 1-14, або будь-якого з його енантіомерів або будь-якої їх суміші, або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі

19 Спосіб лікування за п 18, який відрізняється тим, що порушення або хвороба являє собою афективне порушення, включаючи депресію, психоз, тривожні порушення, включаючи загальне тривожне порушення, панічне порушення і нав'язливе компульсивне порушення

Цей винахід відноситься до нових похідних індолу та 2,3-дигідроіндолу, які є сильнотіючими інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, фармацевтичних препаратів, що містять ці сполуки, та використання їх для лікування порушень або хвороб, які сприйнятливі до інгібування зворотного захоплення серотоніну. Сполуки винаходу мають також антагоністичну активність до 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів і вважаються особливо корисними для лікування депресії.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (або 5-HT, тобто 5-гідрокситриптамін) (SSRI), такі як флуоксетин, пароксетин, сертралін, флувоксамін і циталопрам, є головним шагом уперед в лікуванні депресії, оскільки вони мають менші і менш серйозні побічні дії у порівнянні з антидепресантами першого покоління (трициклічні сполуки та неселективні інгібітори моноаміноксидази (MAO)). Побічні дії, зв'язані з антидепресантами першого покоління, такі, що вони змушують деяких пацієнтів відмовитися від лікування.

SSRI та всі інші антидепресанти, які доступні зараз, мають серйозний недолік, який полягає в тому, що для досягнення терапевтичного ефекту необхідні декілька тижнів лікування. Пізній початок дії являє собою значну проблему, особливо при лікуванні пацієнтів з серйозною депресією і суїцидним потенціалом. Крім того, кожний третій пацієнт не сприйнятливий до SSRI.

Електрофізіологічними експериментами на щурах було показано, що термінове введення SSRI знижує збудження 5-HT-нейронів (серотонінергічні нейрони) ядра дорсального шва в головному мозку гризунів, тоді як тривале лікування SSRI веде до нормалізації збуджувальної активності 5-HT-нейронів (Arborelius, L. et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1995, 352, 157, Gartside, S. E. et al, Br J Pharmacol 1995, 115, 1064, Chaput, Y. et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1986, 33, 342). Крім того, було виявлено, що відновлення збуджувальної активності 5-HT-нейронів зв'язано з десенсибілізацією соматодендритних 5-HT<sub>1A</sub>-ауторецепторів (Le Poul, E. et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1995, 352, 141, Invernizzi, R. et al, Eur J Pharmacol 1994, 260, 243).

Було зроблено припущення, що одночасне введення SSRI і агента, який викликає швидку десенсибілізацію або інгібування 5-HT<sub>1A</sub>-

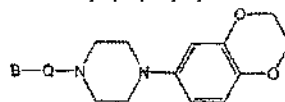
рецептор-медіованого механізму зворотного зв'язку, призводить до швидкого початку антидепресивної дії (Artigas, F. et al Trends Neurosci 1986, 19, 378, De Vry, J. et al, Drug News Perspec 1996, 9, 270).

Для комбінованого введення сполуки, що інгібує зворотне захоплення серотоніну, і антагоніста 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора була оцінена в декількох дослідженнях (Innis, R. B. et al, Eur J Pharmacol, 1987, 143, p 195-204 та Gartside S. E., Br J Pharmacol 1995, 115, p 1064-1070, Blier, P. et al Trends Pharmacol Sci 1994, 75, 220). В цих дослідженнях було виявлено, що антагоністи 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора інгібують зниження в збудженні, викликаному екстремним введенням інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

Крім того, лікування комбінацією піндололу (добре відомий антагоніст 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора і β-адренорецептора) і SSRI було оцінено в клінічних випробуваннях. Повідомлялося про визначне поліпшення в настрої пацієнтів в межах одного тижня. Крім того, було показано, що комбіноване введення піндололу і SSRI проявляє гарну дію на пацієнтів, що були несприйнятливі до лікування доступними в цей час антидепресантами (Artigas F. et al, Arch Gen Psychiatry, 1994, 51, p 248-251 та Blier, P. et al, J Clin Psychopharmacol 1995, 15, p 217-222).

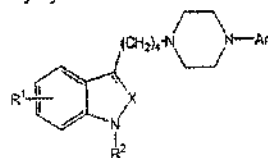
Було зареєстровано декілька заявок на патенти, які включають використання комбінації 5-HT<sub>1A</sub>-антагоніста та інгібітору зворотного захоплення серотоніну для лікування депресії (дивіться європейські патенти EP-A2-687 472 і EP-A2-714 663).

В європейському патенті EP-A1-529 462 описані деякі похідні 1,4-бензодіоксану, які мають загальну формулу

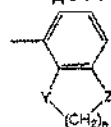


де В - це необов'язково заміщена індол-3-ільна група і Q - це C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, де n=1, 2, 3, 4, 5 або 6. Зазначається, що ці сполуки мають серотонін-агоністичну і серотонін-антагоністичну активність, а також активність, що інгібує зворотне захоплення серотоніну, що їх можна використати в якості анксиолітиків, антидепресантів, антипсихотичних, гіпотензивних і цереброзахисних агентів.

В патенті США №5200943, Perregaard et al, описані стосовні до них індоли, індазольні, 2-індопони та їх 2,3-дигідропохідні, що мають формулу



де X - це -CH-, -CH2-, -NH- або -CO- та Ar - це



де Y - це O або S, Z - це O, S або -CH2- та n=1, 2 або 3

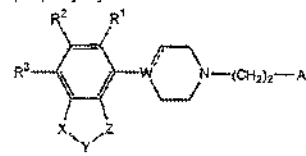
Означені сполуки є цінними лігандами 5-HT<sub>1A</sub>-рецептора

Задачею цього винаходу є забезпечення сполуками з сильною інгібуючою зворотне захоплення серотоніну активністю, а також з антагоністичними властивостями до 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів. Такі сполуки можна використати в якості лікарських засобів з швидким початком дії для лікування афективних розладів, таких як депресія.

Наступною задачею цього винаходу є забезпечення фармацевтичною композицією, яка включає вищезазначені сполуки в якості активних інгредієнтів.

Винахід далі, серед іншого, включає наступні сполуки, окремо або в комбінації.

Похідне індолу або 2,3-дигідроіндолу, що має формулу



(I)

будь-який з його енантіомерів або будь-яка їх суміш, або його кислотна-адитивна сіль, де X - це -O-, -S- або -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-,

Y - це -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>- або -CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>- або

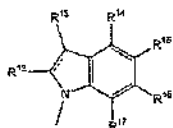
X і Y разом утворюють групу -CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup>- або -CR<sup>4</sup>=CR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-,

Z - це -O- або -S-,

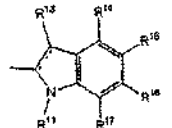
W - це N, C або CH,

A - це група, вибрана з групи формул (II), (III) і

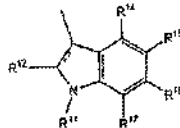
(IV)



(II)



(III)



(IV)

де переривчаста лінія означає необов'язковий зв'язок,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> і R<sup>17</sup> кожний є незалежно вибраний з водню, галогену, трифторометилу, алкілу, алкенилу, алкінілу, циклоалкілу, алкокси, гідрокси, формілу, ацилу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, алкоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, діалкіламінокарбоніламіно, нітро, ціано і ари-

лу або арилалкілу, де арил може бути заміщений галогеном, трифторометилу, алкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, нітро та ціано,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> кожний є незалежно вибраний з водню і алкілу, та

R<sup>11</sup> є вибраний з водню, алкілу, алкенилу, алкінілу, циклоалкілу, арилу, арилалкілу, ацилу і формілу

Згідно з одним варіантом винаходу Z - це -O- та інші замісники такі, як визначено вище

Згідно з другим варіантом винаходу Z - це -S- та інші замісники такі, як визначено вище

Згідно з третім варіантом винаходу A - це група формули (II) та інші замісники такі, як визначено вище

Згідно з четвертим варіантом винаходу A - це група формули (III) та інші замісники такі, як визначено вище

Згідно з п'ятим варіантом A - це група формули (IV) та інші замісники такі, як визначено вище

Таким чином, згідно зі спеціальним варіантом винаходу

A - це група формули (II) і Z - це -O-, A - це група формули (III) і Z - це -O-,

A - це група формули (IV) і Z - це -O-, A - це група формули (II) і Z - це -S-,

A - це група формули (III) і Z - це -S- або A - це група формули (IV) і Z - це -S-

Згідно з наступним варіантом винаходу R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> вибрані з водню або метилу

Прикладами сполук за цим винаходом є

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2-метил-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(2,2,5-триметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-4-хлор-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідро-1-піридил]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-метокси-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-метил-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-метил-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(5-Хлор-2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-

індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(6-хлор-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-4-метил-1Н-індол,

3-[2-[4-(7-Хлор-1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

2-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-2,3-дигідрінодол,

6-Хлор-3-[2-[4-[2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,6-тетрагідро-1-піридил]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол та

3-[2-[4-(1,3-Бензодіоксопан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(6-хлор-1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

5-Хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензотіофен-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,8-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

6-Хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індол,

1-Ацетил-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індол,

1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

1-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

1-[2-[4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-2,3-дигідро-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-бутил-1Н-індол,

1-Аліл-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-пропаргіл-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1-метил-1Н-індол,

3-[2-[4-(1,4-Бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-бензил-2,3-дигідро-1Н-індол,

1-Аліл-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індол,

1-Ацетил-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензо-1,4-дитіан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензо-1,4-дитіан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензо-1,4-дитіан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензо-1-тіа-4-оксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1Н-індол,

3-[2-[4-(Бензо-1-тіа-4-оксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індол та

3-[2-[4-(Бензо-1-тіа-4-оксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індол,

або їхні кислотні-адитивні солі

Винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач

Згідно з наступним варіантом винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотні-адитивної солі для приготування лікарського засобу для лікування порушень або хвороби, сприйнятливої до інгібування зворотного захоплення серотоніну та антагонізму 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів

Зокрема, винахід відноситься до застосування сполуки по даному винаходу або її фармацевтично прийнятної кислотні-адитивної солі для приготування лікарського засобу для лікування афективних порушень, таких як депресія, психоз, тривожні порушення, які включають загальне тривожне порушення, панічне порушення і нав'язливе компульсивне порушення

Згідно з ще одним варіантом даний винахід відноситься до способу лікування порушення або хвороби живого тваринного організму, включаючи людину, сприйнятливому до інпбування зворотного захоплення серотоніну та антагонізму 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів, який містить введення в такий тваринний організм, включаючи людину, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі

Зокрема, винахід відноситься до способу лікування афективних порушень, таких як депресія, психоз, тривожні порушення, включаючи загальне тривожне порушення, панічне порушення і нав'язливе компульсивне порушення, який містить введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі живому тваринному організму, включаючи людину, які потребують цього

Завдяки їхньої комбінованої дії, антагонізму 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів і інпбуванню зворотного захоплення серотоніну, сполуки винаходу вважають особливо корисними в якості лікарських засобів для лікування депресії зі швидким початком дії. Сполуки можуть бути також корисними для лікування депресії у пацієнтів, які несприйнятливі до лікування доступними зараз антидепресантами

Вважається, що заявлені тут сполуки можна використовувати для лікування депресії, що вимагає швидкого початку антидепресивної дії, або депресії, що несприйнятлива до інших антидепресантів

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод

Алкіл означає нерозгалужений або розгалужений ланцюг, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, включаючи, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил

Алкеніл означає ланцюг з атомів вуглецю від двох до чотирьох, що містить один подвійний зв'язок, включаючи, наприклад, етеніл, 1-, 2-пропеніл, 2-, 3-пропеніл і т. ін.

Алкініл означає ланцюг з атомів вуглецю від двох до чотирьох, що містить один потрійний зв'язок, включаючи, наприклад, етиніл, 1-, 2-пропініл, 2, 3-пропініл і т. ін.

Циклоалкіл означає циклічний алкіл, що містить від трьох до семи атомів вуглецю, включаючи циклопропіл, циклобутил і т. ін.

Алкокси - це -O-алкіл, де алкіл такий, як визначено вище

Ацил - це -CO-алкіл, де алкіл такий, як визначено вище

Алкіламіно - це -NH-алкіл та діалкіламіно - це -N(алкіл)<sub>2</sub>, де алкіл такий, як визначено вище

Ациламіно - це -NH-ацил, де ацил такий, як визначено вище

Алкоксикарбоніламіно - це алкіл-O-CO-NH-, де алкіл такий, як визначено вище

Алкіламінокарбоніламіно - це алкіл-NH-CO-NH-, де алкіл такий, як визначено вище

Діалкіламінокарбоніламіно - це (алкіл)<sub>2</sub>-NH-CO-NH-, де алкіл такий як визначено вище

Арил - це ароматичне кільце, таке як феніл або нафтил

Арилалкіл - це арил-алкіл, де арил і алкіл та-кі, як визначено вище

Прикладами органічних кислотно-адитивних солей згідно з винаходом є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метилсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофілін-оцтової кислот, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін. Прикладами неорганічних кислотно-адитивних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот. Кислотно-адитивні солі згідно з винаходом, переважно, є фармацевтично прийнятними солями, які утворені нетоксичними кислотами

Крім того, сполуки даного винаходу можуть існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т. ін. В цілому, для призначення цього винаходу сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам

Деякі сполуки даного винаходу містять хіральні центри, і такі сполуки існують в формі ізомерів (тобто енантіомерів). Винахід включає всі такі ізомери і будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші

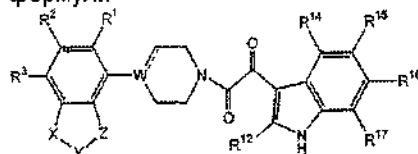
Рацемічні форми можна розщепити на оптичні антиподи відомими способами, наприклад, розподілом їхніх діастереоізомерних солей оптично активною кислотою і виділенням оптично активної сполуки-аміну обробкою основою. Інший спосіб розщеплення рацематів на оптичні антиподи заснований на хроматографії на оптично-активній матриці. Рацемічні сполуки даного винаходу можна, таким чином, розщепити на їхні оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією, наприклад, d- або l-(тарtratних, манделатних або камфорасульфонатних) солей. Сполуки даного винаходу можна також розщепити шляхом утворення діастереоізомерних похідних

Можна використати додаткові способи розщеплення оптичних ізомерів, відомих фахівцям в даній галузі. Такі способи включають способи, що обговорюються в J. Jaques, A. Collet and S. Wilen "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)

Оптично активні сполуки можна також отримати з оптично активних вихідних матеріалів

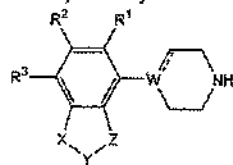
Сполуки винаходу можна отримати одним з наступних способів, які включають

а) відновлення карбонільних груп сполуки формули



(V)

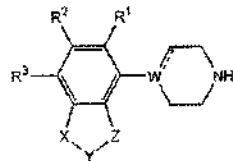
де  $R^1 - R^3, R^{12}, R^{14} - R^{17}, X, Y, Z, W$  і переривчаста лінія такі, як визначено вище,  
b) алкілювання аміну формули



(VI)

де  $R^1 - R^3, X, Y, Z, W$  і переривчаста лінія такі, як визначено вище, реагентом формули  $G-CH_2CH_2-A$ , де  $A$  - як визначено вище, і  $G$  - це підхожа відщеплювана група, така як галоген, мезилат або тозилат,

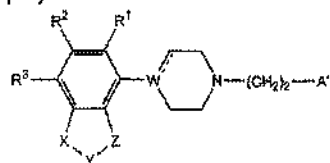
c) відновлювальне алкілювання аміну формули



(VI)

де  $R^1 - R^3, X, Y, Z, W$  і переривчаста лінія такі, як визначено вище, реагентом формули  $B-CH_2-A$ , де  $A$  - як визначено вище, і  $B$  - це група або альдегиду, або карбонової кислоти,

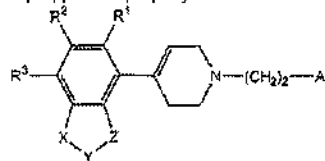
d) відновлення подвійного зв'язку індопів формули



(VII)

де  $R^1 - R^3, X, Y, Z, W$  і переривчаста лінія такі, як визначено вище, і  $A'$  - це група формули (II), (III) або (IV), як зазначено вище, в якій переривчаста лінія - це зв'язок для отримання відповідних похідних 2,3-дигідроіндопу,

e) відновлення подвійного зв'язку тетрагідро-придинів формули



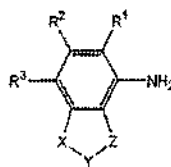
(VIII)

де  $R^1 - R^3, A, X, Y$  та  $Z$  такі, як визначено вище, для отримання відповідних похідних піперидину.

f) обробку сполуки загальної формули (I), де  $Y$  - це  $-CR^6=CR^7-$  або де  $X$  і  $Y$  разом утворюють групу  $-CR^4=CR^5-$  або  $-CR^4=CR^5-CR^6R^7$ , відновлювальним агентом для відновлення подвійного зв'язку, одержуючи таким чином, відповідну відновлену циклічну систему,

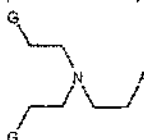
g) відновлювальне вилучення одного або декількох замісників  $R^1 - R^3$  або  $R^{12} - R^{17}$  у сполуці загальної формули (I), у якій один або декілька із зазначених замісників вибрані з хлору, бромю або йоду,

h) діалкілювання аміну формули



(IX)

де  $R^1 - R^3, X, Y$  і  $Z$  такі, як визначено вище, реагентом формули



(X)

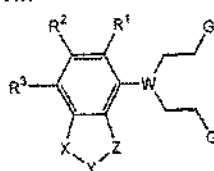
де  $A$  - як визначено вище, і  $G$  - це підхожа відщеплювана група, така як галоген, мезилат або тозилат,

i) діалкілювання аміну формули



(XI)

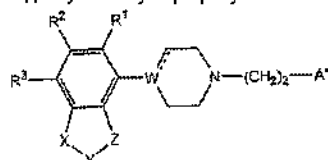
де  $A$  - як визначено вище, реагентом формули



(XII)

де  $R^1 - R^3, X, Y, Z$  і  $W$  такі, як визначено вище, і  $G$  - це підхожа відщеплювана група, така як галоген, мезилат або тозилат, або

j) алкілювання або ацилювання атому азоту індопу сполук формули



(XIII)

де  $R^1 - R^3, X, Y, Z, W$  і переривчаста лінія такі, як визначено вище, і  $A'$  - це група, вибрана з групи формули (III) або (IV), як показано вище, в яких  $R^{11}$  - це водень, алкілювальними або ацилювальними реагентами формули  $R^{11}-G$ , де  $G$  - це підхожа відщеплювана група, така як галоген, мезилат або тозилат, і  $R^{11}$  такий, як визначено вище, але не водень, після чого сполуки формули (I) виділяють як вільну основу або в формі її кислотно-адитивної солі

Відновлення по способу a), переважно, проводять в інертному органічному розчинникові, такому як діетиловий простий ефір або тетрагідрофуран, в присутності літіялюмініюгідриду при температурі дефлегмації. Вихідні сполуки формули (V) звичайно одержують з реагентів формули (VI), 1,3-незаміщених індопів і оксалілхлоридів, як описано в наведених нижче прикладах

Алкілювання по способу b) зручно проводити в інертному органічному розчинникові, такому як спирт або кетон з підхожою температурою кипін-

ня, переважно, в присутності основи (карбонат калію або триетиламін) при температурі дефлегмації

Похідні арилпиперазинів формули (VI) звичайно одержують з відповідного ариламіну за способом, описаним Martin et al, J Med Chem, 1989, 32, 1052, або за способом, описаним Kruse et al, Rec Trav Chim Pays-Bas, 1988, 107, 303. Вихідні арипаміни або комерційно доступні, або добре описані в літературі.

Похідні арилтетрагідропіридинів формули (VI) добре відомі з літератури, порівняй, патент США №2891066, McElvain et al, J Amer Chem Soc 1959, 72, 3134. Зручно, коли відповідний арилбромід літують BuLi з наступним додаванням 1-бензил-4-пiperидону. Наступна обробка кислотою дасть N-бензиларилтетрагідропіридин. Бензильну групу можна потім видалити каталітичним підруванням або обробкою, наприклад, етилхлороформіатом з отриманням відповідного етилкарбамату з наступним кислотним або лужним гідролізом. Вихідні арилброміди або комерційно доступні, або добре описані в літературі.

Реагенти формули  $G-CH_2CH_2-A$  або комерційно доступні, або можуть бути отримані за літературними способами, наприклад, з відповідного похідного оцтової кислоти відновленням у 2-гідроксиетилпохідне і перетворенням гідроксигрупи в групу G звичайними способами.

Відновлювальне алкилювання по способу c) проводять за стандартними літературними способами. Реакцію можна проводити в дві стадії, тобто поєднанням (VI) і реагенту формули  $B-CH_2-A$  за стандартними способами через утворення хлорангідриду карбонової кислоти або шляхом використання об'єднаних реагентів, таких як, наприклад, дициклогексилкарбодимід, з наступним відновленням одержуваного амиду літійалюмінійгідридом. Реакцію можна також проводити за стандартною методикою в одній судині. Карбонові кислоти або альдегиди формули  $B-CH_2-A$  або комерційно доступні, або описані в літературі.

Відновлення подвійного зв'язку індоли за способом d) зручно проводити обробкою дибораном або попередником диборану, таким як комплекс з триметиламіном або диметилсульфідом, в інертному розчинникові, такому як тетрагідрофуран або діоксан, при температурі від 0°C до температури дефлегмації з наступним гідролізом проміжного похідного борану з кислотою-катализатором. Відновлення можна, альтернативно, проводити обробкою ціаноборопридом натрію в трифторооцтовій кислоті.

Відновлення подвійних зв'язків за способами e) і f) дуже зручно проводити шляхом підрування в спирті в присутності катализатора типу благородного металу, такого як, наприклад, платина або палладій.

Вилучення галогенових замісників за способом g) зручно проводити каталітичним підруванням в спирті в присутності палладієвого катализатора або обробкою форміатом амонію в спирті при підвищених температурах в присутності палладієвого катализатора.

Діалкилювання амінів за способами h) та i) дуже зручно проводити при підвищених температу-

рах в інертному розчинникові, такому як хлорбензол, толуол, N-метилпіпелідон, диметилформамід або ацетонтрил. Реакцію можна проводити в присутності основи, такої як, наприклад, карбонат калію або триетиламін. Вихідні матеріали для способів h) та i) комерційно доступні або їх можна отримати з комерційно доступних матеріалів з використанням звичайних способів.

N-алкилювання за способом j) проводять в інертному розчинникові, такому як, наприклад, спирт або кетон, при підвищених температурах в присутності основи, наприклад, карбонату або триетиламіну, при температурі дефлегмації. Альтернативно, можна використати реагент переносу фаз.

Наступні приклади будуть далі ілюструвати винахід. Вони, однак, не повинні тлумачитися як обмеження винаходу.

#### Приклади

Галоген-, метил- або метоксизаміщені індоли, які застосовані, як описано в прикладі 1, є комерційно доступними.

Заміщені 2-(1-індоліл)оцтові кислоти, які використовувалися як описано в прикладі 3, одержують з відповідного заміщеного індоли і етилбромоеацетату за звичайними способами.

Заміщені 3-(2-бромоетил) індоли, які використалися як описано в прикладі 2, одержують з відповідного складного ефіру 2-(1-індоліл)оцтової кислоти відновленням в спирт літійалюмінійгідридом і наступною обробкою системою тетрабромометан/трифенілфосфін за стандартним літературним методом.

Арилпиперазини, які використалися як описано в прикладах 1, 2 і 3, одержують з відповідного ариламіну за способом, описаним в Martin et al, J Med Chem 32 (1989) 1052, або за способом, описаним в Kruse et al, Rec Trav Chim Pays-Bas 107 (1988) 303.

Вихідні арипаміни або комерційно доступні, або описані в літературі наступним чином.

Синтез 5-аміно-1,4-бензодіоксану описано в Dauksas et al, Zh Org Khim 3 (1967) 1121. Відповідні хлоровані похідні одержують аналогічним способом.

Синтез 7-аміно-2,3-дигідробензофурану описано в заявці на патент США №4302592.

Синтез 7-аміно-бензофурану описано в Van Wijngaarden et al, J Med Chem 31 (1988) 1934.

Синтез 7-амінобензо[b]тіофену описано в Boswell et al, J Heterocycl Chem 5 (1968) 89.

7-аміно-2,3-диметилбензофуран і відповідні 5-хлор- і 5-метилпохідні одержують за викладеним описом до заявки на патент Німеччини №3528510.

4-амінобензотіопіран одержують за заявкою на європейський патент №79683.

8-аміно-6-хлор-2,2-диметилбензопіран був отриманий звичайним підруванням 6-хлор-2,2-диметилбензопірану (отриманого за способом Bolzoni et al, Angew Chem 90 (1978) 727) з наступним відновленням отриманого 8-нітропохідного. Аналогічним способом 7-аміно-5-хлор-3,3-диметилбензофуран був отриманий з 5-хлор-3,3-диметилбензофурану (отриманого згідно з заявкою на європейський патент № 7719).



800206) Відповідні дехлоропохідні були отримані обробкою газоподібним воднем в присутності каталізатора типу благородного металу за стандартними методиками

Похідні арилтетрагідропіридинів відомі з літератури (порівняй, патент США №2891066 або McElvain et al, J Amer Chem Soc 72 (1959) 3134) Більш зручно, відповідний арилбромід літують BuLi з наступним додаванням 1-бензил-4-піперидону Наступна обробка мінеральною кислотою або трифторооцтовою кислотою дасть N-бензиларилтетрагідропіридин Бензильну групу можна усунути каталітичним підриванням або обробкою, наприклад, етилхлороформіатом з утворенням відповідного етилкарбамату з наступним кислотним або лужним гідролізом Відповідні похідні піперидину можна отримати відновлювальним вилученням подвійного зв'язку тетрагідропіридинового кільця Всі зазначені методики добре відомі фахівцям в даній галузі Вихідні арилброміди добре описані в літературі Аналогічним способом були отримані 4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин, 4-(2,3-дигідро-2,2-диметилбензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин, 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин, 4-(бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин, і відповідні піперидини

Точки плавлення були визначені на приладі Buchi SMP-20 і не були кореговані Мас-спектри одержували на системі Quattro MS-MS від VG Biotech, Fisons Instrument MS-MS-система була з'єднана з модулярною системою BPERX HP 1050 Зразок в об'ємі 20-50мкл (10мкг/мл), розчинений в суміші 1% оцтової кислоти в суміші 1:1 ацетон:трил/вода, вводили через автоприбор для введення проб при витокі 30мкл/хвилину в джерело електророзпилення Спектри були отримані при двох стандартних серіях умов операції Одну серію проводили для отримання інформації про молекулярну масу (MH+) (21eV) і другу серію проводили для отримання картин фрагментації (70eV) Фон віднімали Відносні інтенсивності іонів одержували з картини фрагментації Коли інтенсивність не виявляється для молекулярного іону (MH+), цей іон був присутній тільки в першій серії умов операції <sup>1</sup>H ЯМР-спектри реєстрували для всіх нових сполук при 250МГц на Bruker AC 250 або при 500МГц на Bruker DRX 500 В якості розчинників використовували дейтерований хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,9% D) TMC (тетраметилсилан) використовували в якості внутрішнього еталонного стандарту Хімічні зрушення висловлювали у величинах м д Для мультиплетності сигналів ЯМР використовуються наступні аббревіатури с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, кв=квінтет, г=гекстет, пд=подвійний дублет, пт=подвійний триплет, пк=подвійний квартет, пт=триплет триплетів, м=мультиплет ЯМР-сигнали відповідні кислотним протонам, звичайно не включають Вміст води в кристалічних сполуках визначали титруванням за Карлом Фішером Стандартні робочі процедури відносяться до екстракції зазначеним органічним розчинником із підхожих водних розчинів, сушки об'єднаних органічних екстрактів

(безводним MgSO<sub>4</sub> або Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрування і випаровування розчинника у вакуумі Для хроматографії на колонках використали сипкагель типу Kieselgel 60, 230-400 меш по ASTM

#### Приклад 1

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1H-індолу, 1a

Розчин 5-хлоріндолу (5,0г) в діетиловому простому ефірі (130мл) охолоджують до 0°C в атмосфері азоту, потім по краплям додають розчин оксалілхлориду (4,6г) в діетиловому простому ефірі (20,0мл) Після перемішування протягом 16 годин кристалічний продукт, 2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-оксоацетилхлорид, збирають фільтруванням (7,2г) Розчин отриманого продукту (2,0г) в сухому тетрагідрофурані (25мл) по краплям додають до суміші 1-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазину (1,2г) і триетиламіну (7,5мл) в тетрагідрофурані (75мл) при кімнатній температурі Суміш перемішують протягом 16 годин з наступним фільтруванням і вилученням розчинника в вакуумі, одержуючи сирий 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]-1,2-діоксоетил]-5-хлор-1H-індол у вигляді твердого продукту Означений продукт розчиняють в тетрагідрофурані (25мл) і додають по краплям до суспензії літійалюмінійгідриду (2,1г) в тетрагідрофурані при кімнатній температурі в атмосфері азоту Після кип'ятіння в колбі зі зворотним холодильником протягом 3,5 годин реакційну суміш гасять водним гідроксидом натрію, а потім стандартним образом обробляють етилацетатом Одержжане масло очищають флеш-хроматографією (елюент гептан/етанол/етилацетат/триетиламін, 15 2 2 1) Оксалатну сіль одержують з розчину в ацетоні з додаванням щавлевої кислоти і перекристалізовують з суміші метанол/тетрагідрофуран (1 5), одержуючи 0,8г 1a Т пл 224-28°C <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 3,05 (т, 2H), 3,10-3,50 (м, 10H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 11,15 (с, 1H) МС m/z (%) 398 (MH+, 9%), 233 (100%), 221 (29%), 218 (19%), 178 (59%)

Аналогічно одержують наступні сполуки

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1H-індолу, 1b, т пл 236-40°C <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 3,10 (т, 2H), 3,15-3,45 (м, 10H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 11,20 (с, 1H) МС m/z (%) 444 (MH+, 5%), 442 (5%), 233 (80%), 224 (21%), 222 (22%), 221 (25%), 218 (23%), 190 (19%), 70 (100%)

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2-метил-1H-індолу, 1c, т пл 205-8°C <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 2,35 (с, 3H), 2,95-3,15 (м, 4H), 3,15-3,45 (м, 8H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 10,85 (с, 1H) МС m/z (%) 378 (MH+, 5%), 233 (9%), 221 (7%), 218 (5%), 158 (100%)

Фумарат 6-хлор-3-[2-[4-(2,2,5-триметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-1H-індолу, 1d, т пл 232-37°C <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) 1,40 (с, 6H), 1,65-1,85 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,30 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,70-2,85 (м, 3H), 2,90 (с, 3H),

3,10-3,30 (м, 2H), 6,60 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 423 (МН<sup>+</sup>, 11%), 258 (100%), 178 (14%), 70 (41%)

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-4-хлор-1H-індолу, 1е, т пл 210-18°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,10-3,50 (м, 12H), 4,10-4,30 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 11,40 (с, 1H) МС m/z (%) 398 (МН<sup>+</sup>, 10%), 233 (100%), 221 (47%), 218 (18%), 180 (25%), 178 (84%)

Оксалат 6-хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперидин-1-іл]етил]-1H-індолу, 1f, т пл 190-93°C, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,40 (с, 6H), 1,75-1,95 (м, 4H), 2,50-2,70 (м, 2H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,85-3,05 (м, 6H), 3,25-3,40 (м, 2H), 6,75 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,95-7,10 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 11,00 (с, 1H) МС m/z (%) 409 (МН<sup>+</sup>, 6%), 244 (100%), 232 (9%), 178 (16%)

Оксалат 6-хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідро-1-пиридил]етил]-1H-індолу, 1g, т пл 200-4°C, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,40 (с, 6H), 2,70-2,80 (м, 2H), 3,00 (с, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 3,35-3,50 (м, 2H), 3,85-4,00 (м, 2H), 6,35 (с, 1H), 6,85 (т, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,05-7,15 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 11,15 (с, 1H) МС m/z (%) 407 (МН<sup>+</sup>, 2%), 207 (8%), 180 (33%), 178 (100%)

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1H-індолу, 1h, т пл 224-26°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,10 (т, 2H), 3,10-3,50 (м, 10H), 4,15-4,35 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,30-7,50 (м, 2H), 11,10 (с, 1H) МС m/z (%) 382 (МН<sup>+</sup>, 9%), 233 (78%), 221 (30%), 218 (22%), 190 (20%), 162 (97%), 70 (100%)

Напівоксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-метокси-1H-індолу, 1i, т пл 189-96°C, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,00 (т, 2H), 3,05-3,30 (м, 10H), 3,80 (с, 3H), 4,15-4,35 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,70-6,80 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 10,70 (с, 1H) МС m/z (%) 394 (МН<sup>+</sup>, 7%), 233 (79%), 218 (21%), 190 (21%), 174 (61%), 70 (100%)

Напівфумарат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-метил-1H-індолу, 1j, т пл 147-54°C, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,40 (с, 3H), 2,60-2,80 (м, 6H), 2,85 (т, 2H), 2,95-3,15 (м, 4H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,45 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,70 (т, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 10,65 (с, 1H)

Напівфумарат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-метил-1H-індолу, 1k, т пл 204-7°C, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,35 (с, 3H), 2,80-2,80 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 2,95-3,15 (м, 4H), 4,10-4,30 (м, 4H), 6,45 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,70 (т, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 10,60 (с, 1H)

Оксалат 6-хлор-3-[2-[4-(7-хлор-1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 1l, т пл 237-38°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,00-3,15 (м, 2H), 3,15-3,40 (м, 10H), 4,20 (с, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,00 (пд, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 432

(МН<sup>+</sup>, 3%), 267 (42%), 252 (12%), 224 (10%), 178 (27%), 70 (100%)

Оксалат 6-хлор-3-[2-[4-(6-хлор-1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 1m, т пл 216-17°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,60 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 3,10 (б, 4H), 3,30 (с, 4H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,15 (д, 1H), 6,35 (д, 1H), 7,00 (пд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 432 (МН<sup>+</sup>, 2%), 267 (47%), 252 (16%), 224 (16%), 178 (30%), 70 (100%)

Оксалат 5-хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 1n, т пл 134-38°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,65-2,80 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 3,00-3,25 (м, 6H), 4,50 (т, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 11,05 (с, 1H) МС m/z (%) 382 (МН<sup>+</sup>, 217 (39%), 205 (17%), 178 (38%), 143 (11%), 70 (100%)

Оксалат 6-хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 1o, т пл 205-7°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,60-2,75 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 3,00-3,20 (м, 6H), 4,50 (т, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 382 (МН<sup>+</sup>, 217 (33%), 202 (18%), 70 (100%)

Оксалат 3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1H-індолу, 1p, т пл 145-49°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,65-2,85 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 3,00-3,20 (м, 6H), 4,50 (т, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,90 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 386 (МН<sup>+</sup>, 4%), 217 (31%), 205 (18%), 174 (16%), 162 (81%), 70 (100%)

Оксалат 3-[2-[4-(бензотіофен-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1H-індолу, 1q, т пл 175,2-176,6°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,10 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,38-3,36 (м, 6H), 7,05 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 3H), 7,47 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,76 (д, 1H) МС m/z 398,1 (МН<sup>+</sup>, 1,1% (<sup>37</sup>Cl)), 396,1 (МН<sup>+</sup>, 2,8% (<sup>35</sup>Cl)), 230,9 (100%), 177,8 (58%), 69,8 (50,8%)

3-[2-[4-(бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1H-індолу, 1r, т пл 152-153°C <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 2,08 (м, 2H), 2,75 (м, 6H), 2,83 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 3,05 (м, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,14 (д, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H) МС m/z 412,3 (МН<sup>+</sup>, 100% (<sup>35</sup>Cl)), 414,5 (МН<sup>+</sup>, 63% (<sup>37</sup>Cl)), 247,1 (23,7%)

3-[2-[4-(бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1H-індолу, 1s, т пл 166-167°C <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 2,04 (м, 2H), 2,75 (м, 6H), 2,82 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 6,81 (д, 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,02 (с, 1H) МС m/z 458,4 (МН<sup>+</sup>, 21,7% (<sup>81</sup>Br), 456,3 (МН<sup>+</sup>, 23,9% (<sup>79</sup>Br)), 232,0 (58,7%), 143,1 (100%)

3-[2-[4-(бензотіопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1H-індолу, 1t, т пл 178-179°C <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 2,07 (м, 2H), 2,75 (м, 6H), 2,83 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 6,80 (д, 1H), 6,98-6,92 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,95 (с, 1H) МС m/z 412,3 (МН<sup>+</sup>, 31,8% (<sup>35</sup>Cl)), 247,3 (81,8%), 232,0 (63,9%), 178,1

(63,6%), 143,1 (100%)

3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індолу, 1u, т пл 202-4°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,65-2,85 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 3,20-3,40 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,05-7,30 (м, 3H), 7,40 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 11,00 (с, 1H) МС m/z (%) 380 (МН<sup>+</sup>, 4%), 215 (100%), 200 (12%), 178 (36%), 172 (20%)

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індолу, 1v, т пл 240-47°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,70 (с, 2H), 3,10 (т, 2H), 3,20-3,70 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 5,85 (с, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,80 (д, 2H), 7,05 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 11,10 (с, 1H) МС m/z (%) 395 (МН<sup>+</sup>, 1%), 178 (100%)

Оксалат 6-хлор-3-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-1Н-індолу, 1x, т пл 211-14°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,75 (с, 2H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,20 (т, 2H), 3,25-3,50 (м, 4H), 3,85 (с, 2H), 4,55 (т, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,85 [т, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 11,10 (с, 1H) МС m/z (%) 379 (МН<sup>+</sup>, 3%), 178 (100%)

Напівфумарат 3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індолу, 1y, т пл 214-20°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,65 (с, 2H), 2,75-2,85 (м, 4H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,10-3,50 (м, 3H), 6,55 (с, 2H), 6,90-7,00 (м, 2H), 7,15-7,30 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,50-7,60 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 10,90 (с, 1H) МС m/z (%) 377 (МН<sup>+</sup>, 25%), 178 (73%), 143 (22%)

Оксалат 3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індолу, 1z, т пл 185-94°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,90 (с, 2H), 3,10-3,20 (м, 2H), 3,25-3,55 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,20-7,45 (м, 4H), 7,60 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 11,20 (с, 1H) МС m/z (%) 423 (МН<sup>+</sup>, 81Br), 22%), 421 (МН<sup>+</sup>, 79Br), 20%), 224 (70%), 222 (72%), 143 (33%)

Напівоксалат 3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індолу, 1aa, т пл 176-79°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,75 (с, 2H), 2,90-3,25 (м, 6H), 3,65 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,85-6,95 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,60 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 11,00 (с, 1H) МС m/z (%) 361 (МН<sup>+</sup>, 12%), 162 (100%), 115 (13%)

Напівфумарат 3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індолу, 1bb, т пл 245-50°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,85-2,00 (м, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,90 (т, 2H), 3,05 (т, 1H), 3,25 (д, 2H), 6,55 (с, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 379 (МН<sup>+</sup>, 5%), 214 (10%), 178 (20%), 143 (100%)

Оксалат 3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-фтор-1Н-індолу, 1cc, т пл 191-94°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,05-2,25 (м, 4H), 3,05-3,20 (м, 4H), 3,20-4,40 (м, 3H), 3,60-3,70 (м, 2H), 6,90-7,00 (м, 2H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,35-7,45 (м, 3H), 7,55 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 11,05 (с, 1H) МС m/z (%) 363 (МН<sup>+</sup>, 5%), 214 (9%), 161 (10%), 143 (24%)

Оксалат 3-[2-[4-(бензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-бром-1Н-індолу, 1dd, т пл 153-57°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,05-2,20 (м, 4H), 3,05-3,20 (м, 4H), 3,20-3,40 (м, 3H), 3,70 (д, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 11,20 (с, 1H) МС m/z (%) 423 (МН<sup>+</sup>, 36%), 224 (27%), 202 (45%), 143 (27%), 117 (18%)

Приклад 2

Напівфумарат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індолу, 2a

Суміш 3-(2-бромоетил)-1Н-індолу (1,5г), 1-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазину (1,2г), карбонату калію (1,9г) і йодиду калію (0,1г) в метилізобутилкетоні (100мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Стандартна обробка етилацетатом дає масло, яке очищають флеш-хроматографією (елюент гептан/етанол/етилацетат/триетиламін, 15 2 2 1). Фумаратну сіль одержують із розчину в етанолі додаванням фумарової кислоти. Перекристалізація з етанолу дасть напівфумарат 2a (0,9г). Т пл 204-7°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,60-2,80 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 2,95-3,10 (м, 4H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,75 (с, 1H) МС m/z (%) 364 (МН<sup>+</sup>, 5%), 233 (57%), 218 (21%), 190 (19%), 144 (54%), 70 (100%)

1-Ацетил-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індолу, 2b, т пл 119-20°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,90 (д, 1H), 2,20 (с, 4H), 2,95-3,30 (м, 11H), 3,40-3,50 (м, 4H), 3,75-3,85 (м, 1H), 4,20-4,30 (м, 4H), 6,45 (пд, 1H), 6,55 (пд, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 8,0 (д, 1H) МС m/z (%) 408 (МН<sup>+</sup>, 54%), 233 (17%), 178 (100%), 119 (20%)

Приклад 3

Напівфумарат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1Н-індолу, 3a

Суміш 2-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)оцтової кислоти (2,0г), 1-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазину (3,6г) N,N-дигідроксикарбодііміду (2,4г) і 4-диметиламінопіридину (0,2г) в сухому тетрагідрофурані (100мл) перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Фільтрування і стандартна обробка метиленхлоридом дадуть масло, яке очищають флеш-хроматографією (елюент етилацетат/гептан/метанол, 16 3 1), одержуючи 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-6-хлор-1Н-індол у вигляді масла (2,0г)

Масло розчиняють в тетрагідрофурані (25мл) і додають по краплям до суспензії літійалюмініїд-гідриду (0,9г) в сухому тетрагідрофурані (50мл) при кімнатній температурі з наступним кип'ятінням зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Гасіння 2М водним гідроксидом натрію і стандартна обробка дають вільну основу 3a у вигляді масла (1,9г). Напівфумаратну сіль, 3a (1,0г), одержують з розчину в етанолі додаванням фумарової кислоти. Т пл 215-16°C <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,60-2,85 (м, 6H), 2,85-2,95 (м, 2H), 2,95-3,10 (м, 4H), 4,10-4,30 (м, 4H), 6,45 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,70 (т, 1H), 7,00 (пд, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,95

(с, 1H) МС m/z (%) 398 (МН<sup>+</sup>, 10%), 234 (13%), 233 (100%), 178 (12%)

Аналогічно одержували наступні сполуки

Напівфумарат 3-[2-[4-(5-хлор-2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3b, т пл 210-12°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,40 (с, 6H), 2,55-2,75 (м, 6H), 2,80-3,00 (м, 4H), 3,05-3,20 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,70 (с, 1H) МС m/z (%) 410 (МН<sup>+</sup>, 18%), 281 (32%), 279 (10%), 144 (39%)

Напівфумарат 6-хлор-3-[2-[4-(5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3с, т пл 130-32°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,25 (с, 6H), 2,55-2,70 (м, 6H), 2,85 (т, 2H), 3,00-3,20 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,90 (с, 1H) МС m/z (%) 446 (8%), 444 (МН<sup>+</sup>, 11%), 281 (34%), 280 (16%), 279 (100%), 178 (15%)

Фумарат 6-хлор-3-[2-[4-(6-хлор-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3d, т пл 224-25°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,30 (с, 6H), 1,70 (т, 2H), 2,60-2,75 (м, 8H), 2,90 (т, 2H), 2,95-3,10 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,95 (с, 1H) МС m/z (%) 458 (МН<sup>+</sup>, 11%), 295 (32%), 293 (100%), 259 (11%), 178 (14%)

Фумарат 6-хлор-3-[2-[4-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3e, т пл 165-67°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,40 (с, 6H), 2,65-2,80 (м, 6H), 2,90 (т, 2H), 2,95 (с, 2H), 3,00-3,20 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,70 (т, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,55 (д, 1H) МС m/z (%) 410 (МН<sup>+</sup>, 6%), 245 (67%), 209 (39%), 178 (8%), 127 (51%), 45 (100%)

Оксалат 1-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-1H-індолу, 3f, т пл 234-35°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,85 (с, 4H), 2,95-3,15 (м, 6H), 4,15-4,30 (м, 4H), 4,40 (т, 2H), 6,45-6,55 (м, 3H), 6,70 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,70 (с, 1H) МС m/z (%) 398 (МН<sup>+</sup>, 45%), 218 (100%), 178 (50%)

Оксалат 1-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-1H-індолу, 3g, т пл 234-35°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,85 (с, 4H), 2,95-3,15 (м, 6H), 4,15-4,30 (м, 4H), 4,45 (т, 2H), 6,40-6,50 (м, 2H), 6,55 (д, 1H), 6,70 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H) МС m/z (%) 398 (МН<sup>+</sup>, 44%), 218 (100%), 178 (62%)

Оксалат 1-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3h, т пл 230-31 °C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,90 (с, 4H), 2,95-3,20 (м, 6H), 4,15-4,30 (м, 4H), 4,45 (т, 2H), 6,40-6,50 (м, 2H), 6,55 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,00 (т, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H) МС m/z (%) 382 (МН<sup>+</sup>, ?), 218 (63%), 162 (100%)

Оксалат 1-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3i, т пл 225-29°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,95 (с, 4H), 3,05-3,20 (м, 6H), 4,10-4,30 (м, 4H), 4,45 (т, 2H), 6,40-6,50 (м, 2H), 6,55 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,55 (т, 2H) МС m/z (%) 364 (МН<sup>+</sup>, 100%),

218 (85%), 146 (80%)

Оксалат 1-[2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-індолу, 3j, т пл 223-26°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 2,85 (с, 4H), 3,00 (т, 2H), 3,05-3,20 (м, 6H), 4,40 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 6,45 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,55 (пд, 2H) МС m/z (%) 348 (МН<sup>+</sup>, 38%), 231 (50%), 201 (100%), 174 (25%), 162 (41%), 146(98%)

Приклад 4

Сесквіоксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1H-індолу, 4a

Розчин 2a (16г) в трифторооцтовій кислоті (200мл) обробляють по порціям боропдидом натрію (2 x 2,9г, інтервал 1,5 години) при кімнатній температурі з наступним перемішуванням протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають на лід і роблять лужною водним гідроксидом натрію з наступною стандартною обробкою. Одержуване масло очищають флеш-хроматографією (елюент гептан/етилацетат/етанол/триетиламін, 15 2 2 1), одержуючи означену в заголовку основу у вигляді жовтого масла (13,8г) Означений в заголовку оксалат, у вигляді кристалічного матеріалу, одержують з вільної основи (1,4г) з етанолу додаванням щавлевої кислоти (0,9г) Т пл 145-50°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,75-1,85 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,95-3,30 (м, 12H), 3,60 (т, 1H), 4,20 (д, 4H), 6,50 (д, 2H), 6,60 (д, 2H), 6,75 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 7,10 (д, 1H) МС m/z (%) 366 (МН<sup>+</sup>, 10%), 221 (10%), 178 (14%), 150 (20%), 118 (100%)

Аналогічно одержували наступні сполуки

Напівоксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-5-фтор-1H-індолу, 4b, т пл 201-5°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,60-1,80 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 1H), 2,60-3,30 (м, 12H), 3,35 (т, 1H), 4,20 (д, 4H), 6,35-6,55 (м, 3H), 6,15-6,25 (м, 2H), 6,90 (д, 1H) МС m/z (%) 384 (МН<sup>+</sup>, 32%), 178 (28%), 150 (12%), 136 (100%)

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-5-хлор-2,3-дигідро-1H-індолу, 4с, т пл 153-57°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,70-1,85 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,85-3,05 (м, 2H), 3,05-3,35 (м, 10H), 3,60 (т, 2H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,45-6,60 (м, 3H), 6,75 (т, 1H), 6,95 (пд, 1H), 7,10 (д, 1H) МС m/z (%) 400 (МН<sup>+</sup>, 39%), 178 (39%), 152 (100%)

Оксалат

3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-6-хлор-2,3-дигідро-1H-індолу, 4d, т пл 185-88°C <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,75-1,85 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,90-3,30 (м, 12H), 3,60 (т, 1H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,45 (с, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (т, 2H), 6,75 (т, 1H), 7,05 (д, 1H) МС m/z (%) 400 (МН<sup>+</sup>, 14%), 221 (52%), 180 (22%), 152 (100%)

Приклад 5

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-бутил-1H-індолу, 5a

Розчин 2a (1,0г) в сухому тетрагідрофурані (50мл) по краплям додають до суспензії пдриди натрію (80% в мінеральному маслі, 0,14г) в тетрагідрофурані (25мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30 хвилин по краплям додають розчин 1-бромобутану (0,85г) в сухому тетрагідрофурані (10мл) Перемішування

протягом 1 години з наступною стандартною обробкою дає масло, яке очищають флеш-хроматографією (елюент гептан/етилацетат/триетиламін, 15:3:2). Одержуване масло перетворюють в оксалатну сіль (0,7г) з ацетону додаванням щавлевої кислоти. Т.пл. 168-74°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 0,90 (т, 3H), 1,25 (квін, 2H), 1,70 (квін, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,15-3,40 (м, 8H), 4,10 (т, 2H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,55 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,60 (д, 1H). МС  $m/z$  (%) 420 (МН $^+$ , 33%), 233 (39%), 200 (100%), 158 (36%).

Аналогічно одержували наступні сполуки

Оксалат 1-аліл-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індолу, 5b, т.пл. 187-90°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 3,05 (т, 2H), 3,10-3,40 (м, 10H), 4,20 (д, 4H), 4,75 (д, 2H), 5,05 (д, 1H), 5,15 (д, 1H), 5,90-6,05 (м, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (д, 1H). МС  $m/z$  (%) 404 (МН $^+$ , 38%), 233 (38%), 184 (43%), 120 (29%).

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-пропаріл-1Н-індолу, 5с, т.пл. 168-72°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 3,00-3,30 (м, 12H), 3,40 (т, 1H), 4,25 (д, 4H), 5,05 (д, 2H), 6,50 (д, 2H), 6,55 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,65 (д, 1H). МС  $m/z$  (%) 402 (МН $^+$ , 52%), 233 (50%), 182 (57%), 167 (100%).

Приклад 6

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1-метил-1Н-індолу, 6a

Розчин 4a (1,5г) в сухому тетрагідрофурані (50мл) додають по краплям до суспензії гідриду натрію (60% в мінеральному маслі, 0,21г) в тетрагідрофурані (25мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30 хвилин по краплям додають розчин йодометану (0,75г) в сухому тетрагідрофурані (25мл). Перемішування протягом 1 години з наступною стандартною обробкою етилацетатом дає масло, яке очищають флеш-хроматографією (елюент гептан/етилацетат/триетиламін, 15:3:2). Одержуване масло перетворюють в означену в заголовку оксалатну сіль (0,3г) з ацетону додаванням щавлевої кислоти. Т.пл. 155-65°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 1,75-1,85 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,90-3,25 (м, 12H), 3,40 (т, 1H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,45-6,55 (м, 3H), 6,65 (т, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,10 (д, 1H). МС  $m/z$  (%) 380 (МН $^+$ , 4%), 178 (4%), 132 (53%).

Аналогічно одержували наступні сполуки

Оксалат 3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1-бензил-2,3-дигідро-1Н-індолу, 6b, т.пл. 158-65°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 1,75-1,85 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,90-3,30 (м, 12H), 3,45 (т, 1H), 4,15-4,25 (м, 5H), 4,35 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,65-6,70 (м, 2H), 6,75 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,35 (с, 4H). МС  $m/z$  (%) 456 (МН $^+$ , 19%), 236 (25%), 178 (100%), 130 (11%).

Оксалат 1-аліл-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-2,3-дигідро-1Н-індолу, 6с, т.пл. 133-36°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 1,75-1,85 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,95-3,35 (м, 12H), 3,50 (т,

1H), 3,65 (пд, 1H), 3,75 (пд, 1H), 4,25 (д, 4H), 5,15 (д, 1H), 5,30 (д, 1H), 5,85-5,95 (м, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 2H), 6,65 (т, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,10 (д, 1H). МС  $m/z$  (%) 406 (МН $^+$ , 15%), 178 (178%), 158 (24%), 130 (31%), 117 (20%).

Приклад 7

Оксалат 1-ацетил-3-[2-[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-індолу, 7a

Суміш 2a (2,0г) гідросульфату тетрабутиламону (0,2г), гідроксиду натрію (1,0г) і метиленхлориду (40мл) перемішують протягом 10 хвилин, потім додають по краплям розчин ацетилхлориду (0,97г) в метиленхлориді при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години додають воду з наступною стандартною обробкою. Одержуване масло очищають флеш-хроматографією (елюент гептан/етилацетат/триетиламін, 17:1:1). Одержують жовте масло, яке перетворюють в означену в заголовку оксалатну сіль (0,75г) з ацетону додаванням щавлевої кислоти. Т.пл. 199-202°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) 2,65 (с, 3H), 3,05 (т, 2H), 3,15 (с, 10H), 4,20 (д, 2H), 4,25 (д, 2H), 6,50 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,75 (т, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,35 (д, 1H). МС  $m/z$  (%) 406 (МН $^+$ , 28%), 233 (44%), 218 (39%), 144 (100%).

Фармакологічне випробування

Афінність сполук винаходу до 5-HT $_{1A}$ -рецепторів визначають шляхом вимірювання інгібування зв'язування радіоактивного ліганду при 5-HT $_{1A}$ -рецепторах, як описано в наступному випробуванні.

Інгібування зв'язування  $^3\text{H}$ -5-стиптицину з 5-HT $_{1A}$ -рецепторами людини

Даним способом *in vitro* визначають інгібування лікарськими засобами зв'язування 5-HT $_{1A}$ -агоніста,  $^3\text{H}$ -5-карбоксамідотриптаміну ( $^3\text{H}$ -5-стиптицину), з клонуваними 5-HT $_{1A}$ -рецепторами людини, стабільно експресованими в клітинах HeLa (HA7), що зазнали трансфекції (Fargnoli, A et al, J Biol Chem, 1989, 264, 14848). Аналіз проводять як модифікацію способу, описаного в Harrington, M A et al, J Pharmacol Exp Ther, 1994, 268, 1098. 5-HT $_{1A}$ -рецептори людини (40мкг гомогенату клітин) інкубують протягом 15 хвилин при 37°C в буфері 50мМ Трис при рН 7,7 в присутності  $^3\text{H}$ -5-стиптицину. Неспецифічне зв'язування визначають шляхом включення 10мкМ метерголіну. Реакцію завершують швидким фільтруванням крізь фільтри Unifilter GF/B на харвестері клітин Tomtec. Радіоактивність фільтрів підраховують в рахувальному пристрої Packard Top. Отримані результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

№ сполуки	Інгібування $^3\text{H}$ -5-стиптицину-зв'язування IC $_{50}$ (нМ)
1a	17
1b	7,2
1c	2,5
1d	55
1e	11
1f	6,1
1q	2,8

Продовження таблиці 1

№ сполуки	Інгибування $^3\text{H}$ -5-стиптицину-зв'язування $\text{IC}_{50}$ (нМ)
1h	4,6
1i	6,9
1j	14
1k	2,0
1l	12
1m	99
1n	8,2
2a	2,9
2b	13
1v	0,81
3a	1,2
3b	3,6
3d	21
4d	14
Піндопол*	100

\*Еталонна сполука

Сполуки винаходу також були випробувані на їхню дію на зворотне захоплення серотоніну в наступному випробуванні

Інгибування надходження  $^3\text{H}$ -5-НТ в синапсоми головного мозку щурів

З використанням зазначеного способу *in vitro* визначають спроможність лікарських засобів інгибувати акумуляцію  $^3\text{H}$ -5-НТ в цілих синапсоматах головного мозку щурів. Аналіз проводять, як описано в Hyllert, J. *Psychopharmacology*, 1978, 60, 13. Отримані результати представлені в таблиці 2

Таблиця 2

№ сполуки	Інгибування зворотного захоплення серотоніну $\text{IC}_{50}$ (нМ)
1a	5,0
1b	2,8
1c	45
1d	36
1e	0,25
1f	5,9
1g	3,8
1h	1,7
1i	6,8
1j	3,5
1k	18
1l	7,7
1m	57
1n	2,1
1v	0,85
2a	3,5
2b	12
3a	5,3
3b	8,3
3d	15
4d	4,3
Пароксетин*	0,29

\*Еталонна сполука

5-НТ<sub>1A</sub>-антагоністична активність деяких сполук винаходу була оцінена *in vitro* у клонованих 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторів, стабільно експресованих в клітинах HeLa (HA7), що піддали трансфекції. В зазначеному випробуванні 5-НТ<sub>1A</sub>-антагоністичну активність оцінюють шляхом вимірювання здібності даних сполук протидіяти 5-НТ-індукованому інгибуванню індукованої форсколіном акумуляції цАМФ. Цей аналіз проводять, як модифікацію способу, описаного в Pauwels, P. J. et al, *Biochem Pharmacol* 1993, 45, 375. Отримані результати представлені в таблиці 3

Таблиця 3

№ сполуки	Антагонізм інгибування індукованої форсколіном акумуляції цАМФ $\text{IC}_{50}$ (нМ)
1a	2900
1b	5000
1e	2400
1f	1800
1g	1800
1h	280
1i	620
1j	980
1k	580
1n	1900
1o	3200
1t	5900
1u	2000
1v	3300
1x	3000
2a	160
2b	250
3a	500
3c	2600
3d	2300
4d	890
6a	100
Піндопол*	270

\*Еталонна сполука

Деякі з сполук винаходу були випробувані також на їхню дію *in vivo* на 5-НТ<sub>1A</sub>-рецептори в аналізі, описаному в Sanchez, C. et al, *Eur J Pharmacol*, 1996, 315, p. 245. В даному випробуванні антагоністичну дію випробуваних сполук визначали шляхом вимірювання здібності випробуваних сполук інгибувати 5-MeO-ОТМ-індукований 5-НТ-синдром

Сполуки даного винаходу мають цінну активність в якості інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і мають антагоністичну дію до 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторів. Тому сполуки винаходу вважаються корисними для лікування хвороб і порушень, сприйнятливих до інгибування зворотного захоплення серотоніну і антагоністичної активності до 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторів. Хвороби, сприйнятливі до інгибування зворотного захоплення серотоніну, добре відомі в даній галузі і включають афективні порушення, такі як депресія, психоз, тривожні порушення, включаючи загальне тривожне порушення, панічні порушення і нав'язливе компуль-

сивне порушення і т. ін.

Як пояснювалося вище, антагоністична активність до 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів сполук винаходу буде протидіяти механізму негативного зворотного зв'язку, індукованому інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і внаслідок цього, як очікується, підвищить ефект сполук винаходу по інгібуючій активності зворотного захоплення серотоніну.

Заявлені тут сполуки, отже, розглядаються як особливо корисні для лікування депресії в якості лікарських засобів з швидким початком дії. Дані сполуки можуть бути також корисні для лікування депресій, що несприйнятливі до доступних в цей час SSRI's.

Фармацевтичні готові препаративні форми винаходу можна приготувати звичайними в даній галузі способами. Наприклад, таблетки можна отримати змішуванням активного інгредієнту зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами і наступним пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камедь і таке інше. Можна використати будь-які інші ад'юванти або добавки, що звичайно використовуються для такої мети, такі як барвники, ароматизатори, консерванти і т.

ін, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можна приготувати розчиненням активного інгредієнта і, можливо, добавок в частині розчинника для ін'єкції, переважно, стерильній воді, регулюванням розчину до необхідного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням ім підходящих ампул або пляшечок. Можна додати будь-яку підходящу добавку, що звичайно використовується в даній галузі, таку як агенти тоничності, консерванти, антиоксиданти і т. ін.

Фармацевтичні композиції даного винаходу або композиції, які виробляють згідно з цим винаходом, можна вводити будь-яким підходящим шляхом, наприклад, перорально в формі таблеток, капсул, порошків, сиропів і т. ін., або парентерально в формі розчинів для ін'єкцій. Для отримання таких композицій можна використати способи, добре відомі в даній галузі, і можна використати будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі або інші добавки, що звичайно використовуються в даній галузі.

Сполуки винаходу зручно вводити у вигляді уніфікованої лікарської форми, що містить зазначені сполуки в кількості біля від 0,01 до 1000мг. Загальна добова доза звичайно знаходиться в діапазоні біля 0,05-500мг і, більш переважно, біля від 1 до 50мг активної сполуки винаходу.