



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59407 (13) C2

(51) 7 C07D405/12, A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 2000020920

(22) 29 06 1998

(24) 15 09 2003

(86) PCT/EP98/03956, 29 06 1998

(31) 197 30 989 5

(32) 18 07 1997

(33) DE

(46) 15 09 2003, Бюл. №9, 2003р

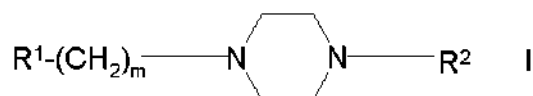
(72) Ботчер Хеннінг, DE, Бартошік Герд, DE,

Грейнер Хартмут, DE, Сейфрід Крістоф, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) FR 2 189 027 A, 25 01 1974

(57) 1 Похідні піперазину формули (I)



де

 $R^1$  означає заміщений радикалами CN або Hal, індол-3-ільний залишок, $R^2$  означає незаміщений 2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл або 2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл,де Hal означає F, Cl, Br або I і  $m = 4$ ,

а також їх фізіологічно прийнятні солі

2 Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає

а) 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}карбонітрил,

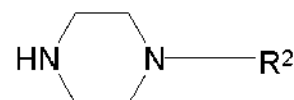
б) 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-фторіндол,

в) 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонітрил,

г) 3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонітрил,

а також її фізіологічно прийнятні солі

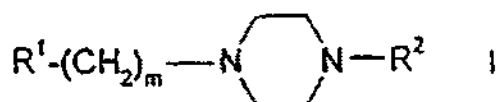
3 Спосіб одержання похідних піперазину формули (I) за п. 1 і їх солей, який відрізняється тим, що сполуку формули (II)



, (II)

де  $R^2$  має зазначені в п. 1 значення, піддають взаємодії зі сполукою формули (III) $R^1-(CH_2)_m(CO)_kL$ , (III)де  $R^1$  має зазначені в п. 1 значення,L означає Cl, Br, I,  $OSO_2A$ , A означає алкіл, легкозамінну в нуклеофільних реакціях відхідну групу, $k=0$ ,  $m=4$ , із наступним у разі потреби перетворенням продукту в одну із солей4 Фармацевтична композиція, що інгібує дію у відношенні зворотного захоплення 5-HT, а також діє як агоніст у відношенні 5-HT<sub>1A</sub>, яка відрізняється тим, що вона містить у своєму складі щонайменше одну сполуку загальної формули (I) і/або одну з її фізіологічно прийнятних солей

Даний винахід відноситься до похідних піперазину формули I



у котрій

 $R^1$  означає незаміщений або одно- або двозово заміщений групами Hal, CN, A, AO, OH,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CONA_2$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2NHA$  і/або  $CH_2NA_2$  індол-3-

ільний залишок,

 $R^2$  означає незаміщений або одно- або двозово заміщений групами A, AO, OH, Hal, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHA$ ,  $NA_2$ ,  $COA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CONA_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2NHA$ ,  $CH_2NA_2$ ,  $COOH$  і/або  $COOA$  2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл або 2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл,

де

Hal означає F, Cl, Br або I, а

A означає прямоланцюжний або розгалужений алкіл із 1 - 10 С-атомами, що може бути заміщений 1 - 5 F- і/або Cl-атомами, або циклоалкіл із 3 - 10 С-атомами, а

 $m$  означає 2, 3 або 4,

(13) C2

(11) 59407

(19) UA

а також до їх фізіологічно прийнятних солей

В основу винаходу була покладена задача одержати нові сполуки з цінними властивостями, зокрема такі сполуки, що могли б застосовуватися для виготовлення лікарських засобів

Як було встановлено, сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі мають цінні фармакологічні властивості. Сполуки формули I діють на серотонінергічну трансмісію. Завдяки тому, що ці сполуки інгібують також зворотний захват серотоніну, вони прийнятні насамперед у якості антидепресантів і анкаолітиків. Зазначені сполуки виявляють агоністичні й антагоністичні властивості по відношенню до серотоніну. Вони придушують зв'язування тритированих лігандів серотоніну з 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами [Cossery і ін., *European Joura Pharmacol* 140 (1987), С 143 – 155] і інгібують синаптичне зворотний захват серотоніну [Sherman і ін., *life Sci* 23 (1978), С 1863 – 1870]. Крім того, мають місце зміни в накопиченні ДОФА в смугастому тілі й у накопиченні 5-HT (5-гідрокситриптаміну) у різноманітних ділянках головного мозку [Seyfried і ін., *European Joura Pharmacol* 160 (1989), С 31 – 41]. Антагоністична дія у відношенні 5-HT<sub>1A</sub> підтверджується *in vitro*, наприклад, інгібуванням усунення(припинення) електроіндукованого скорочення здухвинної кишки у морських свинок [Fozard і Kilbinger, *Br Joura Pharmacol* 86 (1985) 601P], що викликається 8-OH-DPAT. Підтвердженням антагоністичної дії у відношенні 5-HT<sub>1A</sub> *ex vivo* слугує інгібування накопичення 5-HTP [Seyfried і ін., *European Joura Pharmacol* 160 (1989), С 31 – 41], що знижується під дією 8-OH-DPAT, і антагоністичний характер індукованих 8-OH-DPAT ефектів поведінчастої реакції, виявлених у тесті на тривожність із записом ультразвукової вокалізації [DeVry, *Psychopharmacol* 121 (1995), С 1 – 26]. Для підтвердження інгібуючої дії у відношенні зворотного захвату серотоніну *ex vivo* використовується спосіб синаптичного придушення цього захвату [Wong і ін., *Neuropsychopharmacol* 8 (1993), С 23 – 33] і антагонізм по відношенню до п-хлорамфетаміну [Fuller і ін., *Joura Pharmacol Exp Ther* 212 (1980), С 115 – 119]. Крім того, спостерігаються анагетичні ефекти і ефекти, що знижують кров'яний тиск.

З урахуванням вищевикладеного запропоновані у винаході сполуки можуть застосовуватися для лікування шизофренії, порушень пізнавальної спроможності, станів страху, депресій, нудоти, уповільненої дискінезії, порушень функцій шлунково-кишкового тракту, розладів у процесі навчання, вікових порушень пам'яті, психозів, а також для позитивного впливу на невроз нав'язливих станів(обесивно-компульсивних розладів, ОКР) і на порушення в харчовій поведінці(як, наприклад, булімія). Ці сполуки діють на центральну нервову систему, насамперед чинять додаткову агоністичну дію по відношенню до 5-HT<sub>1A</sub> і інгібуючу дію по відношенню до зворотного захвату 5-HT. В однаковій мірі вони можуть застосовуватися для профілактики і боротьби з наслідками інсульту(арорепсія cerebri), зокрема апоплексичного нападу і церебральної ішемії, а також для лікування екстрапірамідально-моторних побічних дій, обумовлених нейролептичними засоба-

ми(транквілізаторами), і хвороби Паркінсона

Тому сполуки формули I можуть застосовуватися як у ветеринарії, так і в медицині для лікування функціональних розладів центральної нервової системи, а також запалень. Вони придатні крім того для профілактики і лікування наслідків інсульту(арорепсія cerebri), зокрема апоплексичного нападу і церебральної ішемії, а також для лікування екстрапірамідально-моторних побічних дій, обумовлених нейролептичними засобами, хвороби Паркінсона, так само як і для гострої і симптоматичної терапії хвороби Альцгеймера і для лікування бічного аміотрофічного склерозу. Також вони можуть ефективно застосовуватися в якості терапевтичних засобів для лікування травм головного мозку і спинномозкових травм. Поряд із цим вони придатні в якості активних речовин у таких лікарських засобах, як анкаолітики, антидепресанти, засоби, що попереджують психотичні стани, нейролептичні засоби, гіпотензивні засоби, та/або для позитивного впливу на невроз нав'язливих станів, порушення сну, уповільнену дискінезію, розлади в процесі навчання, вікові порушення пам'яті, порушення в харчовій поведінці, такі, як булімія, і/або статеві розлади.

Об'єктом винаходу є сполуки формули I, а також їх фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі.

Об'єктом винаходу є насамперед сполуки формули I, вибрані з групи, що включає:

- а) 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонітрил,
- б) 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-флуоріндоп,
- в) 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонітрил,
- г) 3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-індоп-5-карбонітрил, а також їх фізіологічно прийнятні солі.

Відносно всіх залишків, що неодноразово присутні у сполуках, як, наприклад, А, варто зазначити, що їхні значення не залежать одне від одного.

Залишок А означає алкіл і має 1 - 10, переважно 1, 2, 3, 4, 5 або 6 і насамперед 1 або 2 С-атома, тому його головним значенням є, наприклад, метил, крім того, він означає етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил або трет-бутил, а також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутил, 1- або 2-етилбутил, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, далі також флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, 1,1,1-трихлоретил або пентафлуоретил.

Циклоалкіл являє собою насамперед, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексан, циклогептил або 1-адамантил.

ОА являє собою переважно метоксил, а також етоксил, н-пропоксил, ізопропоксил, н-бутоксил, ізобутоксил, втор-бутоксил або трет-бутоксил.

НА являє собою переважно метиламіногрупу, далі етиламіногрупу, ізопропіламіногрупу, н-бутиламіногрупу, ізобутиламіногрупу, втор-бутиламіногрупу або трет-бутиламіногрупу. NA<sub>2</sub> означає переважно диметиламіногрупу, далі N-

етил-N-метиламіногрупу, діетиламіногрупу, ди-н-пропіламіногрупу, діізопропіламіногрупу або ди-н-бутиламіногрупу. Виходячи з цього, CO-NHA означає переважно N-метилкарбамоїл або N-етилкарбамоїл, а CO-NA<sub>2</sub> означає переважно N,N-диметилкарбамоїл або N,N-діетиламіногрупу.

Hal означає флуор, хлор, бром або йод, на-самперед флуор або хлор, k означає 0 або 1, переважно 0, m означає 1, 2, 3 або 4, насамперед 3 або 4.

Залишок R<sup>1</sup> являє собою переважно незаміщений або одно- чи дворазово заміщений, але перш за все одноразово заміщений групою Hal, CN, A, AO, OH, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA і/або CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> 2- чи 3-індоліл. Переважно, індольний залишок заміщений у положенні 5, а також у положенні 6 або 7. Переважними значеннями R<sup>1</sup> є тому такі 2- або 3-індоліл, 5- або 6-метиліндол-2-іл, 5- або 6-метиліндол-3-іл, 5- або 6-метоксиіндол-2-іл, 5- або 6-метоксиіндол-3-іл, 5- або 6-гідроксиіндол-2-іл, 5- або 6-гідроксиіндол-3-іл, 5- або 6-флуоріндол-2-іл, 5- або 6-флуоріндол-3-іл, 5- або 6-ціаноіндол-2-іл, 5- або 6-ціаноіндол-3-іл, 5- або 6-хлоріндол-2-іл, 5- або 6-хлоріндол-3-іл, 5- або 6-карбоксиіндол-2-іл, 5- або 6-карбоксиіндол-3-іл, 5- або 6-метоксикарбоніліндол-2-іл, 5- або 6-метоксикарбоніліндол-3-іл, 5- або 6-гідроксиметиліндол-2-іл, 5- або 6-гідроксиметиліндол-3-іл, 5- або 6-амінометиліндол-2-іл, 5- або 6-амінометиліндол-3-іл, далі 5- або 6-броміндол-2-іл, 5- або 6-броміндол-3-іл, 5- або 6-етиліндол-2-іл, 5- або 6-етиліндол-3-іл, 5- або 6-трифлуорметиліндол-2-іл, 5- або 6-трифлуорметиліндол-3-іл, 5- або 6-ізопропіліндол-2-іл, 5- або 6-ізопропіліндол-3-іл, 5- або 6-диметиламіноіндол-3-іл або 5- або 6-диметиламіноіндол-2-іл, 5- або 6-етоксиіндол-3-іл або 5- або 6-етоксиіндол-2-іл.

Залишок R<sup>2</sup> означає переважно незаміщений або одноразово заміщений групою A, AO, OH, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA, CH<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, COOH і/або COOA 2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл або 2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл. Кращі в якості заступників групи A, AO, OH, Hal, CN, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub> або ж CH<sub>2</sub>OH. Кращими значеннями R<sup>2</sup> є тому 2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл або 2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл, 7-гідрокси-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл, 7-гідрокси-2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл, 7-флуор-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл, 7-флуор-2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл, 5-флуор-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл, 6-флуор-2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл, 5-метил-2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл, 7-метил-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл, 7-диметиламіно-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл, 7-гідроксиметил-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл або ж 7-хлор-2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл.

Для винаходу в цілому справедливо, що всі залишки, що можуть неодноразово бути присутніми у молекулі можуть мати ідентичні або різні значення, тобто бути незалежними один від одного.

Відповідно до цього об'єктом винаходу є на-самперед такі сполуки формули I, у яких щонай-менше один із названих залишків має одне з вищевказаних кращих значень. Деякі кращі групи

сполук можуть бути представлені нижченаведеними формулами Ia - Ij, що підпадають під формулу I, і де не розшифровані більш детально залишки мають ті ж значення, що й у формулі I, проте є і певні відмінності, як-то

у Ia R<sup>1</sup> означає незаміщений 3-індоліл,

у Ib R<sup>1</sup> у положенні 5 означає заміщений 3-індоліл,

у Ic k означає 0, а m означає 4,

у Id k означає 1, а m означає 3,

у Ie R<sup>1</sup> має значення, зазначене в Ib, а замісником є Hal, метоксикарбоніл, CN або карбоксигрупа,

у If R<sup>2</sup> означає 2-оксо-2H-1-бензопіран-6-іл,

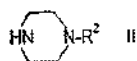
у Ig R<sup>2</sup> означає 2-оксо-2H-1-бензопіран-4-іл,

у Ih R<sup>2</sup> має значення, зазначене в If, але при цьому в положенні 7 є ще один замісник,

у Ii R<sup>2</sup> має значення, зазначене в Ig, але при цьому в положенні 7 є ще один замісник,

у Ij R<sup>2</sup> має значення, зазначене в Ii, а замісником є Hal або OH.

Об'єктом винаходу є далі спосіб одержання похідних піперазину формули I, а також їх солей. Спосіб відрізняється тим, що сполуку формули II



у котрій R<sup>2</sup> має зазначене вище значення, піддають дві сполуки формули III

R<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CO)<sub>k</sub>-L (III)

у котрій L означає Cl, Br, I, OH, OCOA, OCOPh, OSO<sub>2</sub>A, OSO<sub>2</sub>Ar, де Ar являє собою феніл або толіл і A означає алкіл, або будь-яку іншу реакційно-спроможну естерифіковану OH-групу або легко нуклеофільно заміщувану групу, що відщеплюється, а R<sup>1</sup>, m і k мають значення, зазначені вище, або що шляхом відбудовного амінування сполуку формули IV

R<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>-CHO (IV)

у котрій R<sup>1</sup> і m мають значення, зазначені вище, піддають дві сполуки формули II,

або що будь-яку сполуку, що відповідає формулі I, але містить замість одного або декількох атомів гідрогену одну або декілька здатних до відновлення груп, і/або одну або декілька додаткових C-C і/або C-N зв'язків, обробляють відновником,

або що будь-яку сполуку, що відповідає формулі I, але містить замість одного або декількох атомів гідрогену одну або декілька здатних до сольовізу груп, обробляють засобом сольовізу, і/або що за певних умов залишок R<sup>1</sup> і/або R<sup>2</sup> перетворюють у інший залишок R<sup>1</sup> і/або R<sup>2</sup>, наприклад, шляхом розщеплення OA-групи з утворенням OH-групи, і/або шляхом дериватизації груп CN-, CO-OH- або COOA, і/або шляхом алкилування, наприклад, первинного або вторинного N-атома, і/або шляхом перетворення отриманої основи чи кислоти формули I за рахунок обробки кислотою або основою в одну з їх солей.

Процес одержання сполук формули I здійснюють надалі за відомими способами, що описані у літературі (наприклад, в таких основних публікаціях, як Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, видавництво Georg Thieme Verlag, Штут-

гарт, Organic Reactions, видавництво John Wiley & Sons, Inc. Нью-Йорк, DE-OS 4101686), а саме, при дотриманні умов, відомих і придатних для проведення вищевказаних обмінних реакцій. При цьому можна використовувати і такі варіанти, які у цьому описі більш докладно не згадані.

Вихідні речовини, необхідні для здійснення запропонованого способу, за необхідністю можна одержати також *in situ*, а саме, не виділяючи їх із реакційної суміші а безпосередньо використовуючи для наступного перетворення в сполуки форми I.

У сполуці формули III кращим значенням для залишку L є Cl або Br, проте він може являти собою також I, OH або також переважно реакційноспроможну функціонально модифіковану OH-групу, насамперед алкіл сульфонілоксил з 1 - 6 C-атомами (наприклад, метансульфонілоксил) або арилсульфонілоксил з 6 - 10 C-атомами (наприклад, бензол сульфонілоксил, п-толуолсульфонілоксил, 1- або 2-нафталінсульфонілоксил).

Вихідні речовини формул II і III, як правило, відомі, невідомі сполуки формул II і III можуть бути легко отримані аналогічно відомим.

Похідні піперазину формули II здебільшого відомі.

Якщо ж їх не можна придбати комерційним шляхом або якщо вони невідомі, то їх можна одержати за допомогою відомих способів. Так, зокрема, їх можна одержати взаємодією біс(2-хлоретил)аміну або хлориду біс(2-хлоретил)амонію з амінозаміщеними бензопірановими сполуками.

Похідні індолу формули III в основному відомі і частково також є комерційно доступними продуктами. Крім того, ці сполуки можна одержати з відомих сполук шляхом електрофільного, а у визначених випадках також шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення. У якості вихідної субстанції використовують переважно відповідну індол-3-алканову кислоту (одержувану аналогічно синтезу індолу за Фішером [тип Яппа-Клінгеманна], порівн. Botcher і ін., Journ. Med. Chem. 1992, 35, с. 4020 - 4026 або Iyer і ін., Journ. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1973, с. 872 - 878]. Первинні спирти формули  $R^1-(CH_2)_m-OH$  можна одержати, наприклад, відновленням відповідних карбонових кислот або їхніх естерів. Шляхом обробки тіонілхлоридом, підрогенбромідом, трибромідом фосфору або будь-якими подібними галогеносполуками одержують відповідні галогеніди формули  $R^2-(CH_2)_m-Hal$ . Відповідні сульфонілоксисполуки можна отримати зі спиртів взаємодією з відповідними хлорангідрідами сульфокислот.

Сполуки йоду формули  $R^1-(CH_2)_m-I$  можна одержати, наприклад, дією йодиду калію на відповідні естери п-толуолсульфокислоти. Аміни формули  $R^1-(CH_2)_m-NH_2$  можна отримати, наприклад, із галогенідів за допомогою фталіміду калію або шляхом відновлення відповідних нітрилів.

Взаємодія сполук формул II і III здійснюють відомими із літератури способами, що використовують для алкилювання, відповідно ацилювання амінів. Компоненти можна спільно розплавляти у відсутність розчинника, за певних умов у трубі

або в автоклаві. Але можна також перетворювати сполуки у присутності нейтрального розчинника. У якості розчинників серед інших придатні, наприклад, такі вуглеводні, як бензол, толуол, ксилол, такі кетони, як ацетон, бутанон, такі спирти, як метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, такі етери, як тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан, такі аміді, як диметилформамід (ДМФ) або N-метилпіролідон (N-МП), такі нітрили, як ацетонітрил, при цьому за певних умов можна використовувати також суміші цих розчинників між собою або їх суміші з водою. Доцільним може виявитися додавання засобу, що зв'язує кислоту, наприклад, гідроксиду, карбонату або гідрокарбонату лужного або лужно-земельного металу, або ж будь-якої іншої солі слабкої кислоти лужних або лужноземельних металів, переважно калію, натрію або кальцію, або додавання такої органічної основи, як тріетиламін, диметиланілін, піридин або хінолін, або ж додавання надлишкової кількості похідного піперазину формули II. Тривалість реакції в залежності від умов її проведення складає від декількох хвилин до 14 діб, а температура реакції знаходиться в інтервалі від приблизно 0 до 150°C, звичайно від 20 до 130°C.

За певних умов, до здійснення цієї реакції необхідно перед алкилюванням або ацилюванням захищати інші наявні аміногрупи, уводячи відповідні захисні групи. Поняття "амінозахисні групи" загальновідоме і відноситься до груп, спроможних захищати аміногрупу від хімічних перетворень, але які легко видалити після завершення потрібної хімічної реакції в іншому місці молекули. Оскільки такі захисні групи, так само як і методика їх введення і відщеплення відомі спеціалісту в даній галузі техніки з численних літературних джерел і підручників, необхідність у більш докладних поясненнях відпадає.

Сполуки формули I можуть бути отримані крім того, шляхом відновного амінування сполук формули IV сполуками формули II. Вихідні речовини формул IV і II частково відомі. Якщо ж вони не відомі, їх можна одержати за допомогою відомих способів. Відновне амінування можна здійснювати в присутності відновників, таких, наприклад, як  $NaBH_3CN$  і  $NaBH(OAc)_3$ .

Ще одна можливість одержання сполуки формули I складається в тому, що форпродукт, який замість атомів підрогену містить одну або декілька здатних до відновлення груп, і/або один або декілька додаткових C-C- і/або C-N-зв'язків, обробляють відновником, переважно при температурах в інтервалі від -80 до +250°C в присутності щонайменше одного інертного розчинника. Групами, що відновлюються (замінюються на підроген), є в першу чергу оксиген у карбонільній групі, підроксил, арилсульфонілоксил (наприклад, п-толуолсульфонілоксил), N-бензолсульфоніл, N-бензил або O-бензил.

У принципі сполуки, які містять тільки одну, дві або більше вищевказаних груп, відповідно додаткових зв'язків, можна переводити в сполуки формули I шляхом відновлення, при цьому одночасно можуть відновлюватися замісники в групі I, що є у початковій сполуці. Краще використовувати в цих цілях водень, що виділяється, або комплексні гід-

риди металів, крім того, можна проводити відновлення за Вольфом-Кішнером, а також за допомогою газоподібного водню при каталізі перехідними металами

Якщо в якості відновника передбачають використовувати водень в момент його виділення, останній можна одержати, наприклад, обробкою металів слабкими кислотами або основами. Так, наприклад, можна використовувати суміш цинку з розчином лугу або заліза з оцтовою кислотою. Прийнятні для використання також натрій або інший лужний метал, при розчиненні в такому спирті, як етанол, ізопропанол, бутанол, аміловий або ізоаміловий спирт або фенол. Крім того, можна використовувати сплав алюмінію з нікелем у лужному водному розчині необов'язково з домішками етанолу. Для утворення водню, що виділяється, придатна також амальгама натрію або алюмінію у водноспиртовому або у водному розчині. Реакцію можна проводити також у гетерогенній фазі при цьому доцільно використовувати водну і бензольну або толуольну фазу.

Поряд із зазначеними краще використовувати в якості відновників комплексні гідриди металів, такі як  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ , гідрид діізобутилалюмінію або  $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ , а також диборан, при необхідності з додаванням таких каталізаторів, як  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  або  $\text{LiBr}$ . У якості придатних для цього розчинників, є насамперед етери, зокрема діетиловий етер, ди-*n*-бутиловий етер, ТГФ, діоксан, дигліми або 1,2-диметоксетан, а також вуглеводні, зокрема бензол. При відновленні за допомогою  $\text{NaBH}_4$  кращими в якості розчинників є у першу чергу такі спирти, як метанол або етанол, далі вода, а також водні розчини спиртів. Відновлення цими способами проводять переважно при температурах в інтервалі від  $-80$  до  $+150^\circ\text{C}$ , насамперед від приблизно  $0$  до приблизно  $100^\circ\text{C}$ .

Крім того, деякі реакції відновлення можна здійснювати, використовуючи газоподібний  $\text{H}_2$  при каталізі такими перехідними металами, як нікель Ренея або  $\text{Pd}$ . При такій технології, наприклад,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{SH}$ , а у певних випадках і  $\text{OH}$ -групи можна замінити на гідроген. В однаковій мірі можна перетворювати нітрогрупи в  $\text{NH}_2$ -групи шляхом каталітичного підривання за допомогою  $\text{Pd}/\text{H}_2$  у метанолі.

Сполуки, що відповідають у принципі формули I, але містять замість одного або декількох  $\text{H}$ -атомів одну або декілька здатних до сольволізу груп, можна піддавати сольволізу, а насамперед гідролізу з одержанням у результаті сполук формули I.

Крім того, сполуки формули I можна перетворювати в будь-які інші сполуки формули I відомими способами.

Сполуки формули I, у котрих  $\text{R}^1$  означає залишок, заміщений  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHA}$  або  $\text{CONA}_2$ , можуть бути отримані шляхом дериватизації відповідних заміщених сполук формули I за рахунок часткового гідролізу. Інша можливість полягає в тому, що ціанозаміщені сполуки формули I спочатку гідролізують до кислот, які потім амідують первинними або вторинними амінами. Краще вільну карбонову кислоту піддавати взаємодії з аміном в умовах синтезу пептидів. Цю реакцію доцільно проводити переважно в присутності засобу депід-

ратації, наприклад, такого карбодіміду, як дициклопексилкарбодімід або *N*-(3-диметиламінопропіл)-*N*-етилкарбодімід, для цього можна використовувати також англідрид пропанфосфонові кислоти (порівн. *Angew. Chem.* 92, 129 (1980)), дифенілфосфорилазид або 2-етокси-*N*-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін в інертному розчиннику, наприклад, у такому галогенованому вуглеводні як дихлорметан, у такому етері, як ТГФ або діоксан, у такому аміді, як ДМФ або диметилацетамід, у такому нтрилі, як ацетоннтрил, при температурах в інтервалі від приблизно  $-10$  до  $+40^\circ\text{C}$ , переважно від  $0$  до  $30^\circ\text{C}$ . Замість кислоти, відповідно, замість амиду в реакції можна використовувати також реакційноспроможні похідні цих речовин, наприклад, такі, в яких реакційні групи на проміжній стадії блоковані захисними групами. Кислоти можна використовувати також у формі їхніх активованих естерів, які доцільно утворювати *in situ*, наприклад, додаванням 1-гідроксibenзотріазолу або *N*-гідроксисукциніміду. Так, зокрема, ціанозаміщені індольні залишки можна гідролізувати до карбоксиндольних або карбоксамідондольних залишків. Але краще робити це у зворотній послідовності, тобто одержувати нтрили за рахунок відщеплення води, виходячи з амідів, наприклад, за допомогою трихлорацетилхлориду/ $\text{Et}_3\text{N}$  [див. *Synthesis* (2), 184 (1985)] або  $\text{POCl}_3$  - [див. *Journ. Org. Chem.* 26, 1003 (1961)].

Отриману основу формули I можна перетворювати за допомогою кислоти у відповідну кислотну-адитивну сіль. Для здійснення цієї реакції придатні кислоти, що утворюють фізіологічно прийнятні солі. Так, зокрема, можна використовувати неорганічні кислоти, наприклад, сульфатну кислоту, такі гідрогенгалогенові кислоти, як гідрогенхлоридна або гідрогенброміда кислота, такі фосфатні кислоти, як ортофосфатна кислота, нтратну кислоту, сульфамінову кислоту, а також органічні кислоти, конкретно, аліфатичні, аліциклічні, ара-ліфатичні, ароматичні або гетероциклічні одно- або багатоосновні карбонові, сульфо- або сульфатні кислоти, як-то мурашкова кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, півалінова кислота, діетилоцтова кислота, маіонова кислота, янтарна кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, 2-фенілпропіонова кислота, лимонна кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, метан- або етансульфо кислота, етандисульфо кислота, 2-гідроксietансульфо кислота, бензолсульфо кислота, *p*-толуолсульфо кислота, нафталінмоно- і -дисульфокислоти, лаурилсульфатна кислота.

Вільні основи формули I при необхідності можна виділяти з їх солей обробкою такими міцними основами, як гідроксид натрію або калію, карбонат натрію або калію, у тих випадках, коли в молекулі відсутні інші кислотні групи. У тих же випадках, коли сполуки формули I мають вільні кислотні групи, обробкою основами також можна утворювати солі. У якості таких основ придатні гідроксиди лужних і лужноземельних металів або органічні основи у вигляді первинних, вторинних або третинних

амінів

Об'єктом винаходу є далі застосування сполук формули I і їх фізіологічно прийнятних солей для одержання фармацевтичних композицій, насамперед нехімічним шляхом. При цьому з них разом із щонайменше одним твердим, рідким і/або напіврідким носієм або допоміжною речовиною і необов'язково в сполученні з одним або декількома іншими активними речовинами можна виготовляти відповідну дозовану форму.

Ще одним об'єктом винаходу є засоби, насамперед фармацевтичні композиції, що містять у своєму складі щонайменше одну сполуку формули I і/або одну з її фізіологічно прийнятних солей. Ці композиції можуть застосовуватися в якості лікарських засобів у медицині й у ветеринарії. У якості речовин-носіїв у них прийнятні органічні або неорганічні речовини, придатні для ентерального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого введення, і які не вступають в реакцію з новими сполуками, наприклад, вода, олії рослинного походження, бензилові спирти, поліетиленгліколи, желатин, такі вуглеводи, як лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк, вазеліни. Для ентерального введення можуть призначатися насамперед таблетки, драже, капсули, сиропи, мікстури, краплі або супозиторії, для парентерального введення призначені розчини, переважно масляні або водні розчини, далі суспензії, емульсії або імпланти, для місцевого застосування можуть призначатися мазі, креми або пудра. Нові сполуки можна також піддавати ліофілізувати й отримані ліофілізати використовувати, наприклад, для виготовлення препаратів для ін'єкцій. Зазначені композиції можна стерилізувати і/або вони можуть містити у своєму складі такі допоміжні речовини, як замаслювачі, консерванти, стабілізатори і/або змочувальні засоби, емульгатори, солі для регуляції осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, смакові добавки і/або ароматизатори. При необхідності в їх складі можна передбачити кілька інших активних речовин, наприклад, один або декілька вітамінів.

Сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні солі можна застосовувати в терапевтичних цілях для лікування людини і тварин і для боротьби з хворобами. Вони придатні для лікування захворювань таких центральної нервової системи, як стани напруженості, депресії, стани страху, шизофренія, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, нудота, уповільнена дискінезія, паркінсонізм і/або психози, і для усунення побічних дій при лікуванні гіпертонії (наприклад,  $\alpha$ -метилдопаміном). Поряд із цим запропоновані сполуки можуть знайти застосування в ендокринології і гінекології, наприклад, для терапії акромегалії, гіпогонадізму, повторної аменореї, передменструального синдрому, небажаної пuerперальної (післяпологової) лактації, крім того, для профілактики і терапії розладів, пов'язаних із судинами головного мозку (наприклад, мігрень), насамперед у геріатрії, подібно деяким ерготалкалоїдам.

Краще вони можуть застосовуватися також у якості терапевтичних засобів для боротьби з наслідками інсульту (ароплексія cerebri), зокрема апоплексичного нападу і церебральної ішемії і для лі-

кування травм головного мозку і спинномозкових травм. Але насамперед вони придатні для застосування в якості активних речовин у таких лікарських засобах, як анкасолітики, антидепресанти, засоби, що попереджують психотичні стани, і/або для позитивного впливу на невроз нав'язливих станів (ОКР), порушення сну, уповільнену дискінезію, розлади в процесі навчання, вікові порушення пам'яті порушення в харчовій поведінці, як, наприклад, булімія, і/або статеві розлади.

Запропоновані у винаході субстанції признають при цьому, як правило, аналогічно відомим, комерційно доступним препаратам, (таким, наприклад, як бромокрипін, дигідроергокорин), переважно в дозуваннях від порядку 0,2 до 500 мг, насамперед від 0,2 до 50 мг на одну уніфіковану дозу. Додаткова доза складає переважно від порядку 0,001 до 10 мг/кг маси пацієнта. Низькі дозування складають від порядку 0,2 до 500 мг, переважно від 0,2 до 50 мг на одну уніфіковану дозу. Низькі дозування (приблизно 0,2 - 1 мг на одну уніфіковану дозу, приблизно 0,001 - 0,005 мг/кг ваги тіла) призначають при цьому насамперед у випадку мігрень, тоді як при інших показаннях кращі дозування від 10 до 50 мг на одну уніфіковану дозу. Проте доза, що призначається тому або іншому пацієнту, залежить від самих різних факторів, зокрема від ефективності застосовуваної сполуки, від віку пацієнта, маси тіла, загального стану його здоров'я, статі, від особливостей харчування, від часу і методики введення препарату, від швидкості виділення, комбінації лікарських засобів і ступеня важкості відповідного захворювання, для лікування якого призначають дану терапію. Переважним є пероральне введення.

Вище й далі всі температури зазначені в градусах Цельсія. Під використанням у нижченаведених прикладах поняттям "звичайна переробка" мають на увазі такі операції при необхідності додають воду, при необхідності в залежності від структурних особливостей кінцевого продукту рН доводять до значення від 2 до 10, екстрагують етилацетатом або дихлорметаном, фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують, випарюють і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі і/або шляхом перекристалізації. Значення  $R_f$  визначали за допомогою тонкошарової хроматографії на силікагелі. Значення  $M^{+}+1$  виявляли за допомогою FAB-мас-спектрометрії (де FAB означає "бомбардування прискореними атомами").

#### Приклад 1

Розчиняють 0,79 г (0,003 моля) 4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)піперазину (одержуваного, наприклад, взаємодією N,N-біс(2-хлоретил)аміну з 4-аміно-2-оксо-2Н-1-бензопіраном) і 0,80 г (0,003 моля) 3-(4-хлорбутил)-5-ціаноіндоли [який може бути отриманий відновленням 3-(4-хлорбутаноіл)індол-5-карбонітрилу] у 100 мл ацетонітрилу, потім додають 0,50 мл (0,004 моля) триетиламіну і 1,20 мл (0,007 моля) етилдізопропіламіну і перемішують протягом ночі на паровій бані. Після звичайної переробки одержують 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазинил]бутил}індол-5-карбонітрил, дигідрохлорид,  $t_{\text{пл}} = 284 - 285^{\circ}\text{C}$ .

Аналогічним шляхом одержують

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-флуоріндоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-хлоріндоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-метоксіндоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-етоксіндоп, метиловий естер  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-флуоріндоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-хлоріндоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-8-метоксіндоп,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-етоксіндоп, метиловий естер  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-6-карбонової кислоти,  
 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}-індоп-6-карбонітрил

#### Приклад 2

Суміш із 8,3г(0,031моля) 4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)піперазину, гідрохлориду(одержання аналогічно прикладу 1), 7,70г(0,033моля) 3-(4-хлорбутил)-5-ціаніндола(одержання див. приклад 1), 6,7г(0,066моля) тріетиламіну, 11,3мл(0,066моля) етилдіізопропіламіну і 55мл 1-метил-2-піролідона перемішують протягом ночі при температурі бані 120 - 130°C. Потім суспензію зливають при перемішуванні в 4л крижаної води і після тривалого перемішування одержують кристалічний 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонітрил з  $t_{пл} = 135 - 137^\circ\text{C}$ , у вигляді гідрохлориду з  $t_{пл} = 282 - 284^\circ\text{C}$ .

Аналогічним шляхом одержують

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп, моногідрохлорид 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонітрилу,  $t_{пл} 287 - 290^\circ\text{C}$ ,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-метоксіндоп,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-етоксіндоп, метиловий естер 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-метоксіндоп,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-етоксіндоп, метиловий естер 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-6-карбонової кислоти,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-6-карбонітрил

#### Приклад 3

Суміш із 5,10г(0,017моля) 4-(5-флуоріндоп-3-іл)бутилового естеру метансульфофосфатної кислоти [одержуваного взаємодією 4-(5-флуоріндоп-3-іл)бутанолу(одержуваного відновленням за допомогою алюмінію) літію 4-(5-флуоріндоп-3-іл)бутанової кислоти, що може бути отримана по

реакції, аналогічно реакції Яппа-Клінгеманна, у ТГФ) з хлорангідридом метансульфофосфатної], 4,0г(0,015моля) гідрохлориду 4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)піперазину(одержання аналогічно прикладу 1), 200мл ацетонітрилу і 10,0мл тріетил аміну перемішують протягом 30 годин на паровій бані, піддаючи в такий спосіб компоненти взаємодії один з одним. Після звичайної переробки одержують гідрохлорид 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-флуоріндопу,  $t_{пл} = 293 - 295^\circ\text{C}$ .

Аналогічним шляхом одержують

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-хлоріндоп,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-флуоріндоп,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-хлоріндоп,

3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп,

3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-флуоріндоп,

3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-флуоріндоп,

3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-5-хлоріндоп,

3-{4-[4-(7-гідрокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}-6-хлоріндоп

#### Приклад 4

Суміш із 0,0098моля 4-(5-метоксикарбоніліндоп-3-іл) бутилового естеру метансульфофосфатної(одержання аналогічно описаному в прикладі 3) і 0,0097моля 4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)піперазину нагрівають в ацетонітрилі протягом приблизно 96г на паровій бані. Потім реакційну суміш піддають звичайній переробці й очищують. Таким шляхом одержують метиловий естер 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти

Аналогічним шляхом одержують

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індоп-5-

карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти,

метиловий естер 3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти, метиловий естер 3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонової кислоти

#### Приклад 5

1,8г метилового естеру 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонової кислоти кип'ятять протягом 30хв із 100мл 2Н КОН у етанолі, після чого проводять звичайну переробку й одержують у результаті 3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту

Аналогічним шляхом одержують

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензотран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-

1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-5-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензопіран-6-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метил-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-метокси-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-флуор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-хлор-2-оксо-2Н-1-бензопіран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту,

3-{4-[4-(7-ціан-2-оксо-2Н-1-бензотран-4-іл)-1-піперазиніл]бутил}індол-6-карбонову кислоту

Нижче наведені приклади фармацевтичних композицій і технологія їх приготування у відповідних дозованих формах

Приклад А Склянки для ін'єкційних розчинів

Розчин із 100г активної речовини формули І і 5г динатріюфосфату в 3л двічі дистильованої води за допомогою 2Н соляної кислоти встановлюють на рН 6,5, стерильно фільтрують, заповнюють склянки, пліфлізують у стерильних умовах і стерильно укупорюють У кожній склянці утримується 5мг активної речовини

Приклад Б Супозиториї

Суміш із 20г активної речовини формули І, 100г соєвого лецитину і 1400г олиї какао розплавляють, розливають у форми і дають застигти Кожний супозиторій містить 20мг активної речовини

Приклад В Розчин

Виготовляють розчин із 1г активної речовини формули І, 9,38г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  і 0,1г хлориду бензалконію в 940мл двічі дистильованої води Потім доводять до рН 6,8, доводять до об'єму 1л і стерилізують опроміненням Цей розчин може застосовуватися у вигляді крапель для очей

Приклад Г Мазь

При дотриманні асептичних умов виготовляють суміш із 500мг активної речовини формули І і 99,5г вазеліну

Приклад Д Таблетки

Суміш із 1кг активної речовини формули І, 4кг лактози, 1,2кг картопляного крохмалю, 0,2кг тальку і 0,1кг стеарату магнію таблетують за звичайною технологією, одержуючи таблетки, кожна з яких містить 10мг активної речовини

Приклад Е Драже

Аналогічно прикладу Д пресують таблетки, що потім за звичайною технологією покривають оболонкою із сахарози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканту і барвнику

Приклад Ж Капсули

Із 2кг активної речовини формули І за звичай-



ною технологією виготовляють капсули з твердим желатиновим покриттям, кожна з яких містить 20мг активної речовини

Приклад 3 Ампули

Розчин із 1кг активної речовини формули І у

60л двічі дистильованої води стерильно фільтрують, розливають в ампули, у стерильних умовах ліофілізують і стерильно укупорюють. У кожній ампулі утримується 10мг активної речовини