



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86809** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/40
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

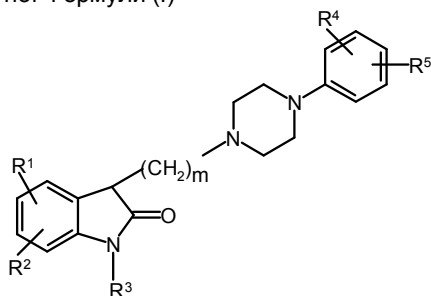
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІПЕРАЗИНОВІ ПОХІДНІ АЛКІЛОКСИНДОЛІВ

1

2

(21) а200613079
(22) 10.05.2005
(24) 25.05.2009
(86) РСТ/HU2005/000048, 10.05.2005
(31) P0400954
(32) 11.05.2004
(33) HU
(31) P0500461
(32) 05.05.2005
(33) HU
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) ВОЛК БАЛАЖ, БАРКОЦИ ЙОЖЕФ, СІМІГ
ДЬЮЛА, МЕСЕЙ ТІБОР, КАПІЛЛЕРНЕ ДЕЖЕФІ
РІТА, ГАЧАЛЫ ІШТВАН, ПАЛЛАГІ КАТАЛІН, ГІГ-
ЛЕР ГАБОР, ЛЕВАЙ ДЬЙОРДЬ, МОРИЦ КРІСТІНА,
ЛЕВЕЛЕКІ ЧІЛЛА, СІРАЙ НОРА, СЕНАШІ ГАБОР,
ЕДЬЕД АНДРАШ, ХАРСІНГ ЛАСЛО ГАБОР
(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІРТ.
(56) EP 0 379 607 A
EP 0 354 094 A
US 4 452 808 A
EP 0 281 309 A
WO 98/08816 A
(57) 1. Заміщені похідні 3-алкіліндол-2-ону загальної
Формули (I)



, (I)

де
 R^1 являє собою водень, галоген, алкіл, що склада-
ється з 1-7 атомів вуглецю;
 R^2 і R^3 являє собою водень;
 R^4 є воднем або галогеном,
 R^5 являє собою галоген або трифторметил,
 m позначає 4,
або їх фармацевтично прийнятні солі приєднання
кислоти.

2. Похідні 3-алкіліндол-2-ону загальної Формули
(I), де
 R^1 є воднем або галогеном;
 R^2 , R^3 і R^4 означають водень;
 R^5 являє собою галоген;
 m являє собою 4,
і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання
кислоти.
3. 3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-6-
фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацев-
тично прийнятні солі приєднання кислоти.
4. 3-{4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-
дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично при-
йнятні солі приєднання кислоти.
5. 3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-
дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично при-
йнятні солі приєднання кислоти.
6. 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-
дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично при-
йнятні солі приєднання кислоти.
7. 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-5-
метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацев-
тично прийнятні солі приєднання кислоти.
8. 3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-5-
метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацев-
тично прийнятні солі приєднання кислоти.
9. 3-{4-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-
1-іл]бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фар-
мацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.
10. Фармацевтична композиція, що містить як ак-
тивний компонент щонайменше сполуку загальної
Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль
приєднання кислоти за будь-яким з пп. 1-9 в суміші
з одним або більше зазвичай вживаним наповню-
вачем або допоміжною речовиною.
11. Фармацевтична композиція за п. 10, яку засто-
совують для лікування і профілактики порушень
центральної нервової системи, зокрема депресії,
тривожності, нав'язливих станів, панічного розла-
ду, соціальної фобії, шизофренії, розладів на-
строю, манії, погіршення розумових здібностей,
удару, відмирання клітин в певних ділянках
центральної нервової системи, нейродегенерації з
подальшим погіршенням розумових здібностей,
хвороби Альцгеймера, деменції, посттравматич-

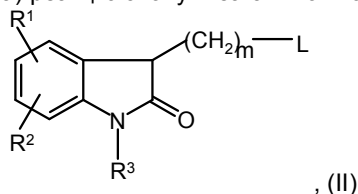
(13) **C2**

(11) **86809**

(19) **UA**

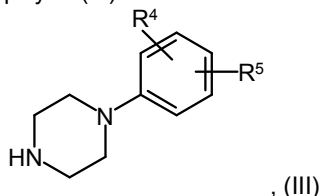
них захворювань, стресу, порушень серцево-судинної системи, зокрема гіпертензії.

12. Спосіб одержання сполук загальної Формули (I), розкритих в п. 1, при якому здійснюють а) реакцію сполуки загальної Формули (II)

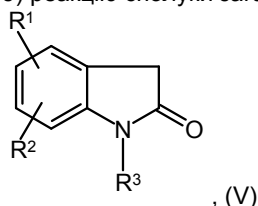


де L означає гідроксил,

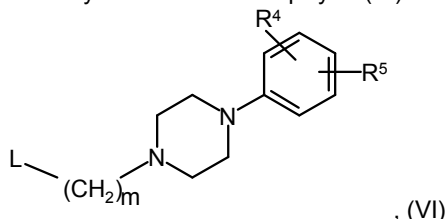
з арилсульфонілхлоридом або лінійним або розгалуженим алкілсульфонілхлоридом, що містить 1-7 атомів вуглецю, у присутності органічної основи, і реакцію отриманої таким способом сполуки загальної Формули (II), де L є арил- або алкілсульфонілоксигрупою, з похідним піридину загальної Формули (III)



де R⁴ і R⁵ відповідають названям вище, у присутності агента, що зв'язує кислоту, або б) реакцію сполуки загальної Формули (V)



де R¹, R² і R³ відповідають названям вище, із сполукою загальної Формули (VI)



де R⁴, R⁵ і m відповідають названям вище, а L є алкілсульфонілокси- або арилсульфонілоксигрупою або атомом галогену, у присутності сильної основи.

13. Застосування похідних 3-алкіліндол-2-ону загальної Формули (I) за будь-яким з пп. 1-9 як ліків.

14. Спосіб одержання фармацевтичної композиції для лікування або профілактики порушень центральної нервової системи, зокрема депресії, тривожності, нав'язливих станів, панічного розладу, соціальної фобії, шизофренії, розладів настрою, манії, погіршення розумових здібностей, удару, відмирання клітин в певних ділянках центральної нервової системи, нейродегенерації з подальшим погіршенням розумових здібностей, хвороби Альцгеймера, деменції, посттравматичних захворювань, стресу, порушень серцево-судинної системи, зокрема гіпертензії, при якому змішують щонайменше одну сполуку загальної Формули (I) за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти з фармацевтичним носієм і, можливо, іншою допоміжною речовиною і перетворюють суміш на галенову форму.

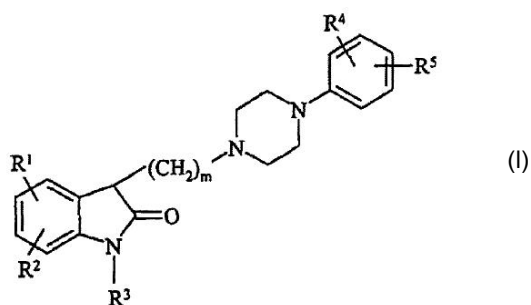
15. Застосування сполук загальної Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти за будь-яким із пп. 1-9 для виробництва ліків, придатних для лікування або профілактики порушень центральної нервової системи, зокрема депресії, тривожності, нав'язливих станів, панічного розладу, соціальної фобії, шизофренії, розладів настрою, манії, погіршення розумових здібностей, удару, відмирання клітин в певних ділянках центральної нервової системи, нейродегенерації з подальшим погіршенням розумових здібностей, хвороби Альцгеймера, деменції, посттравматичних захворювань, стресу, порушень серцево-судинної системи, зокрема гіпертензії.

16. Спосіб лікування і профілактики порушень центральної нервової системи, зокрема депресії, тривожності, нав'язливих станів, панічного розладу, соціальної фобії, шизофренії, розладів настрою, манії, погіршення розумових здібностей, удару, відмирання клітин в певних ділянках центральної нервової системи, нейродегенерації з подальшим погіршенням розумових здібностей, хвороби Альцгеймера, деменції, посттравматичних захворювань, стресу, порушень серцево-судинної системи, зокрема гіпертензії, при якому вводять пацієнту, що потребує такого лікування, ефективну дозу фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким із пп. 1-9 загальної Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти.

Винахід відноситься до нових заміщених похідних індол-2-ону та їхніх фармацевтично прийнятних солям приєднання кислоти, а також до способу одержання зазначених сполук. Винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять

зазначені нові похідні індол-2-ону і застосування цих сполук для лікування захворювань.

Конкретніше, даний винахід відноситься до похідних індол-2-ону загальної Формули (I),



(I)

де R^1 і R^2 незалежно являють собою водень, галоген, алкіл, що має від 1 до 7 атомів вуглецю, алкокси, що має від 1 до 7 атомів вуглецю, або трифторметил;

R^3 являє собою водень;

R^4 і R^5 незалежно являють собою водень, галоген, трифторметил або лінійний або розгалужений алкіл або алкокси, що має від 1 до 7 атомів вуглецю, m - це 1, 2, 3 або 4,

та їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

Патент США №4452808 розкриває вибірну D_2 -рецепторну активність похідних 4-аміноалкіл-індол-2-ону. Ці сполуки можуть бути використані для лікування гіпертензії. Одна із сполук, описаних у цьому патенті, застосовується в терапії хвороби Паркінсона.

Європейський патент №281309 розкриває, що похідні індол-2-ону, які мають арилпіперазиніл-алкільний замісник у 5 положенні, можуть застосовуватися для лікування психопатичних станів. Одна із сполук, описаних у цьому патенті, а саме 5-[2-[4-(1,2-бензисотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]-етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ін, діє шляхом взаємодії з D_2 , 5-HT_{1A} та 5-HT₂ рецепторами і використовується в клінічній практиці як антипсихопатичні ліки.

Європейський патент №376607 розкриває, що похідні індол-2-ону, заміщені в 3-ому положенні алкілпіперазиніл-арильною групою, що виявляють свою активність через взаємодію з 5-HT_{1A} рецепторами, застосовуються для лікування хвороб центральної нервової системи.

У WO 98/008816 розкриваються похідні індол-2-ону, що містять заміщені групи алкілпіперазиніл, алкілпіперидиніл або алкілциклогексил у 3-ому положенні. Ці сполуки мають психотропну активність. У цьому патенті нічого не говориться про механізм впливу зазначених сполук, а як область застосування вказуються тільки депресія і тривожність.

Прискорення техніко-соціального розвитку в двадцятому столітті змушує людину знаходитися в стані постійної адаптації, що, при несприятливих обставинах, може привести до адаптаційних порушень. Порушення адаптації створюють погрозу розвитку захворювань ментального і психосоматичного походження, таких як анкіолітичний синдром, стрес, депресія, шизофренія, захворювання органів чуття, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи і секреторних органів.

Для лікування названих вище захворювань дуже широко застосовувалися препарати, що діють на бензодіазепінову систему (наприклад, ді-

зепам) або на центральні 5-HT_{1A} рецептори (наприклад, буспірон, ципразидон). При лікуванні психосоматичних захворювань анкіолітики часто з'єднують із препаратами, що володіють антигіпертензивною (що діють на α_1 або α_2 рецептори) або протівіразковою дією (антагоністи H_1 -рецептора).

Анкіолітики бензодіазепінового ряду викликають, проте, деякі несприятливі побічні ефекти. Вони володіють сильною седативною дією, знижують здатність концентрації і погіршують пам'ять, володіють розслаблюючим м'язи ефектом. Наявні у продажу активні речовини, що володіють анкіолітичною дією (буспірон, вибірний інгібітор зворотнього захоплення серотоніну, SSRI's) виявляють активність тільки через 10-14 днів після початку лікування. Крім того, у початковому періоді введення ліків, спостерігається анкіогенний ефект. Такі побічні ефекти негативно впливають на якість життя пацієнтів, і це звужує область застосування подібних ліків.

Крім стресу, викликаного адаптацією до навколишнього середовища, серйозною проблемою сучасного суспільства є швидке старіння популяції. Завдяки успіхам сучасної медицини, середня тривалість життя збільшилася, і стрибкоподібно зросла кількість захворювань, пов'язаних із старінням або таких, що розвиваються в похилому віці, зокрема, психічних захворювань. Лікування хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, старечого слабоумства стало соціальною проблемою.

Перераховані обставини створюють гостру потребу в нових і ефективних препаратах, що забезпечують більш ефективне лікування подібних захворювань, ніж препарати, доступні в даний час.

Метою даного винаходу є розробка фармацевтичних сполук, що володіють більшою ефективністю, ніж ті, що застосовуються в даний час, позбавлених перерахованих вище недоліків і побічних ефектів і, у той же час, що підходять для лікування і профілактики захворювань центральної нервової системи і серцево-судинної системи.

Винахід заснований на непередбаченому відкритті того, що заміщені похідні індол-2-ону загальної Формули (I), на відміну від попередніх сполук подібної структури, добре зв'язуються як з 5-HT₇, так із α_1 рецепторами й ефективно інгібують синапсомальне зворотнє захоплення серотоніну. Таким чином, можна очікувати, що застосовувати їх можна буде для лікування захворювань як центральної нервової системи, так і серцево-судинної системи.

Відповідно до мети даного винаходу розроблені нові заміщені похідні індол-2-ону загальної Формули (I), де

R^1 і R^2 незалежно являють собою водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атомів вуглецю, алкокси, що містить 1-7 атомів вуглецю, або трифторметил;

R^3 означає водень;

R^4 і R^5 незалежно являють собою водень, галоген, трифторметил, або лінійний або розгалужений алкіл або алкокси, що містить 1-7 атомів вуглецю,

m - це 1, 2, 3 або 4,

та їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

Термін «алкіл», використовуваний тут, позначає прямий або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих груп, що містить 1-7, переважно з 1-4 атомів вуглецю, (наприклад, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізобутил або третбутил групи і т.д.).

Під терміном «галоген» маються на увазі атоми фтору, хлору, бромю і йоду, переважно хлору і бромю.

Відхідна група може бути алкілсульфонілокси або арилсульфонілокси групою, наприклад, метилсульфонілокси або п-толуолсульфонілокси групою, або атомом галогену, переважно бромю або хлору.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти» відноситься до нетоксичних солей сполук загальної Формули (I), утворених із фармацевтично прийнятними органічними або неорганічними кислотами. Неорганічними кислотами, що підходять для утворення солей, є, наприклад, соляна, бромоводнева, фосфорна, сірчана або азотна. Як органічні кислоти можуть бути використані мурашина, оцтова, пропіонова, малеїнова, фумарова, бурштинова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малінова, щавелева, мигдальна, гліколева, фталева, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, нафтоїна, метансульфонова. Крім того, карбонати і гідрокарбонати також розглядаються як фармацевтично прийнятні солі.

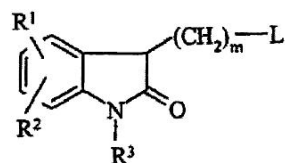
До підгрупи сполук загальної Формули (I), що володіють цінними фармацевтичними властивостями, відносяться сполуки, у яких R^1 позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атомів вуглецю; R^2 і R^3 позначають водень; R^4 - водень або галоген; R^5 позначає галоген, m означає 4; та їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

До іншої підгрупи ефективних сполук загальної Формули (I) відносяться сполуки, у яких R^1 позначає водень або галоген; R^2 , R^3 і R^4 позначають водень; R^5 - галоген; m - це 4, та їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

Особливо ефективними представниками сполук загальної Формули (I) є наступні похідні: 3-{4-[4-(4-хлорфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, 3-{4-[4-(4-фторфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, 3-{4-[4-(4-хлорфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, 3-{4-[4-(3-хлорфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, 3-{4-[4-(3-хлорфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-5-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, 3-{4-[4-(4-хлорфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-5-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, 3-{4-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл) піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, та їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

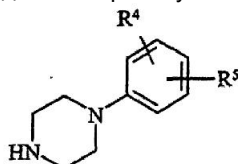
Згідно ще одного аспекту даного винаходу розроблений спосіб одержання сполук загальної Формули (I) та їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти, що включає

(а) реакцію сполуки загальної Формули (II),



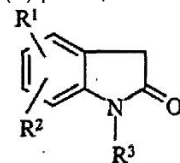
(II)

де L позначає гідрокси, з арилсульфоніл хлоридом або лінійним або розгалуженим алкілсульфонілхлоридом, що містить 1-7 атомів вуглецю, у присутності органічної основи, і реакцію отриманої в такий спосіб хімічної сполуки загальної Формули (II), де L означає арил- або алкілсульфонілокси, з похідним піперазину загальної Формули (III),



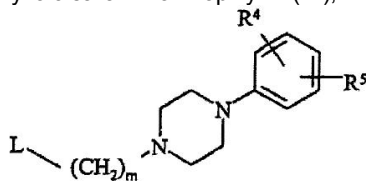
(III)

де R^4 і R^5 відповідають названим вище, у присутності агента, що зв'язує кислоту, або (б) реакція компонента загальної Формули (V),



(V)

де R^1 , R^2 і R^3 відповідають названим вище, із сполукою загальної Формули (VI),

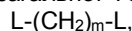


(VI)

де R^4 , R^5 і m відповідають названим вище, L - відхідна група у присутності сильної основи.

Сполуки загальної Формули (I), де R^1 - R^5 і m відповідають названим вище, можуть бути отримані завдяки реакції сполуки загальної Формули (II), де R^1 - R^3 і m відповідають названим вище, а L - відхідна група із сполуками загальної Формули (III), де R^4 і R^5 відповідають названим вище, відповідно до методів, описаних в літературі [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, ed. 4, vol E16d (ed.: D. Klamann); R.C. Larock: Comprehensive organic Transformations, ed. 2, John Wiley & Sons, New York, 1999, 789; D. A. Walsh, Y.-H. Chen, J.B. Green, J.C. Nolan, J.M. Yanni J. Med. Chem. 1990, 33, 1823-1827].

У процесі одержання сполук загальної Формули (II) утворення замісників може бути зроблено в довільній послідовності, відповідно до методів, описаних у літературі. Доцільно одержувати сполуки загальної Формули (II) шляхом реакції сполуки загальної Формули (IV),



(IV)

де L і m відповідають названим вище, L є групою, що відходить, або групою, що може бути перетворена в таку, що відходить, із сполукою загальної Формули (V), де R^1 - R^3 відповідають названим вище, що були синтезовані відповідно

до методів, описаних у літературі [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, ed. 4, vol. V/2b; A.R. Katritzky, Ch.W. Rees: Comprehensive Hetero-cyclic Chemistry, ed. 1, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4. (ed.: C.W. Bird, G.W.H. Cheeseman), 98-150 and 339-366; G.M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597; A.S. Kende, J.C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10, B. Volk, Gy. Simig Eur J. Org. Chem. 2003, 18, 3991-3996].

Сполуки загальної Формули (I), де R^1-R^5 і m відповідають названим вище, також можуть бути отримані в результаті реакції сполуки загальної Формули (V), де R^1-R^3 відповідають названим вище, із сполукою загальної Формули (VI), де R^4-R^5 та ін. відповідають названим вище, L - відхідна група згідно описаним у літературі методам [R.J. Sundberg: The chemistry of indoles, Academic Press, New York, 1970, chapter VII.; A.R. Katritzky, Ch.W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1st Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4 (ed.: C.W. Bird, G.W.H. Cheeseman), 98-150 and 339-366; G.M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A.S. Kende, J.C. Hodges Synth. Commun. 1982; 12; 1-10; W.W. Wilkerson, A.A. Kergaye, S.W. Tarn J. Med. Chem. 1993, 36, 2899-2907].

Сполуки загальної Формули (I), де R^1-R^5 і m відповідають названим вище, також можуть бути отримані шляхом утворення замісників R^1-R^5 у різних послідовності на заключному етапі реакції. У такому випадку, сполука загальної Формули (I) використовується як вихідна речовина, у якій всі замісники відповідають названим вище, за винятком одного одержаного замісника, що може бути обраний із R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 . Введення і заміна замісника виконується відповідно до методів, описаних у літературі [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, IV/1a-d; vol. V/2b]. Для введення замісників може бути необхідним застосування або видалення захисних груп. Такі методи описані в T.W. Greene, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, 1981.

Сполуки загальних формул (III), (IV), (V) і (VI) відомі з літературних джерел і можуть бути отримані аналогічними способами. Сполуки загальної Формули (I), отримані відповідно до способів за винаходом, можуть бути виділені з їхніх солей або перетворені у фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти способами, описаними в літературі.

Відповідно до наступного аспекту даного винаходу, отримані фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт сполуки загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, у суміші з одним або більше звичайно застосовуваним носієм або допоміжним агентом.

Фармацевтична композиція за винаходом містить у загальному 0,1-95мас. %, переважно 1-50мас. %, особливо переважно 5-30мас. % активного інгредієнта.

Фармацевтична композиція за винаходом придатна для перорального (наприклад, таблетки,

таблетки в оболонці, капсули, мікрокапсули, пігулки, розчини, суспензії або емульсії), парентерального (наприклад, ін'єкції розчинів для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або інтраперитонеального введення), ректального (наприклад, супозиторії), трансдермального (наприклад, пластирі) або локального (наприклад, мазі або пластирі) або введення для застосування в якості імплантата. Тверді, м'які або рідкі фармацевтичні композиції можуть бути отримані способами, традиційно застосовуваними у фармацевтичній індустрії.

Тверді фармацевтичні композиції для перорального введення, що містять сполуки загальної Формули (I) або їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти, можуть містити наповнювачі або носії (такі, як лактоза, глюкоза, крохмаль, фосфат калію, мікрокристалічну целюлозу), що зв'язують речовини (такі, як желатин, сорбіт, полівінілпіролідон), розпушувачі (такі, як кроскармеллоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, кросповідон), допоміжні речовини для таблеток (такі, як стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнієва кислота, діоксид кремнію) і поверхнево-активні речовини (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Рідкі сполуки, що підходять для перорального введення, можуть бути розчинами, суспензіями або емульсіями. Такі композиції можуть містити суспензуючі агенти (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлозу), емульгатори (наприклад, сорбітан моноолеат), розчинники (наприклад, воду, олії, гліцерин, пропіленгліколь, етанол), буферні агенти (наприклад, ацетатний, фосфатний, цитратний буфери) і консерванти (наприклад, метил-4-гідроксibenзоат).

Рідкі фармацевтичні композиції, що підходять для парентерального введення, являють собою звичайно стерильні ізотонічні розчини, що містять, крім розчинника, буферні речовини і консерванти.

М'які фармацевтичні композиції, наприклад, супозиторії, що містять як активну речовину сполуки загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, містять активну речовину рівномірно розчиненою в основній речовині супозиторія (наприклад, у пропіленгліколі або в олії какао).

Згідно ще одного аспекту даного винаходу, здійснено застосування похідного індол-2-ону загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для одержання фармацевтичної композиції, придатної для лікування або профілактики порушень центральної нервової системи або психосоматичних захворювань, включаючи синдроми занепокоєння, загальний тривожний розлад, панічний розлад, нав'язливі стани, соціальну фобію, агорафобію, фобії, пов'язані з визначеними ситуаціями, посттравматичний стрес, посттравматичні порушення пам'яті, когнітивні порушення, сексуальні розлади, пов'язані з порушеннями центральної нервової системи, депресію, шизофренію, захворювання шлунково-кишкового тракту, захворювання серцево-судинної системи, зокрема, гіпертензію.

Фармацевтична композиція за винаходом може бути отримана способами, відомими у фарма-

цвітничій промисловості. Активний компонент змішується з фармацевтично прийнятними твердими або рідкими носіями і/або допоміжними речовинами, і суміш переводиться в галенову форму. Носії та допоміжні речовини, а також способи, використовувані у фармацевтичній промисловості, розкриті в літературі (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co, Easton, USA, 1990).

Фармацевтична композиція за винаходом має дозування. Добова доза для дорослих складає, у загальному випадку, 0,1-1000мг/кг маси сполуки загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти. Зазначена доза може бути введена в один і більше прийомів. Величина добової дози залежить від декількох факторів і визначається лікарем.

Згідно ще одного аспекта даного винаходу, сполуки загальної Формули (I) або їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти застосовуються для лікування або профілактики порушень центральної нервової системи і психосоматичних захворювань, включаючи синдроми занепокоєння, загальний тривожний розлад, панічний розлад, нав'язливі стани, соціальну фобію, агорафобію, фобії, пов'язані з визначеними ситуаціями, стрес, посттравматичний стрес, посттравматичні порушення пам'яті, когнітивні порушення, сексуальні розлади, пов'язані з порушеннями центральної нервової системи, депресію, шизофренію, погіршення розумових здібностей, обумовлене церебральним цитолізісом, хвороба Альцгеймера, удар, деменції, більш того, захворювання шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи, зокрема, гіпертензію.

Винахід заснований на несподіваному відкритті того факту, що похідні індол-2-ону загальної Формули (I) на відміну від сполук подібної структури, відомих з попереднього рівня техніки, мають важливу здатність зв'язуватися і з 5-HT₇, і з α₁ рецепторами, та інгібують синаптосомальне захоплення серотоніну. Дотепер така активність не була описана в літературі, що стосується яких-небудь раніше відомих похідних індолону.

Для вивчення зв'язування з 5-HT₇ рецептором був використаний клонований рецептор людини. Зв'язування з α₁ рецептором було вивчено на ізольованих препаратах лобової кори самців пацюків Wistar масою 120-200г. Виміри захоплення 5-HT були проведені на препаратах ізольованої мозкової кори самців пацюків. Вміст білків у препаратах мембран визначався за методом Лоурі (1951).

У ході дослідження зв'язування з 5-HT₇ і α₁ рецепторами в якості лігандів використовувалися діетиламід ³H-лізергінової кислоти (ЛСД) (1,0нМ) і ³H-празозін (0,3нМ). Клозапін (25μМ) і празозін (1μМ) застосовувалися для виміру неспецифічного зв'язування. Вивчення зв'язування α₁ проводилося відповідно до методів Рідера і Грінграса (Reader, TA, Briere, R., Grondin, L.: J. Neural Transm. 68, p. 79 (1987); Greengrass, P., Brenner, R.: Eur. J. Pharmacol. 55, p. 323 (1979)). При дослідженні інгібування зворотнього захоплення серотоніну в якості ліганда був використаний мічений тритієм серотонін, неспецифічним лігандом був флуоксетин

(100μМ). У ході тесту вимірювався рівень K_i. Сполуки вважалися активними, якщо рівень K_i були нижче 100М/л. Результати представлені в Таблицях 1-3.

Таблиця 1

Експеримент зі зв'язуванням 5-HT₇ рецептора

Номер проби	K _i М/л
5	<100
6	<100
7	<100
8	<100
9	<100
10	<100
11	<100
12	<100
13	<100
14	<100
15	<100
16	<100
17	<100
18	<100

Таблиця 2

Експеримент зі зв'язуванням α₁ рецептора

Номер проби	K _i М/л
5	<100
6	<100
7	<100
8	<100
9	<100
11	<50
12	<100
17	<50
18	<50

Таблиця 3

Інгібування зворотнього захоплення серотоніну

Номер проби	K _i М/л
8	<100
17	<100
18	<100

Виходячи з даних представлених вище Таблиць 1-3, можна зробити висновок, що досліджувані сполуки демонструють помітну афінність як до 5-HT₇, так і до α₁ рецептору, а також значно інгібують захоплення серотоніну в синаптосомах.

Грунтуючись на даних описаних вище фармакологічних експериментів, можна зробити висновок, що сполуки за винаходом мають дуже корисні властивості і можуть використовуватися для лікування або профілактики психічних захворювань і хвороб серцево-судинної системи, наприклад, депресії, тривожності, нав'язливих станів, панічного розладу, соціальної фобії, шизофренії, розладів настрою, манії, погіршення розумових здібностей,

удару, загибелі клітин у визначених ділянках центральної нервової системи, нейродегенерації з наступним погіршенням розумових здібностей, хвороби Альцгеймера, деменції, посттравматичних захворювань, стресу, порушень серцево-судинної системи, зокрема, гіпертензії.

Додаткові деталі даного винаходу обговорюються в наступних прикладах без обмеження ними обсягу захисту.

Одержання метилсульфоніл складних ефірів (спосіб А)

3-(4-гідроксибутил)-оксіндоли одержують способом, описаним у літературі [B.Volk, T. Mezei, Gy.Simig Synthesis 2002, 595; B.Volk, Gy.Simig Eur. J. Org. Chem. 2003, 18, 3991-3996].

55ммоль 3-(4-гідроксибутил)-оксіндолу розчиняють у 150мл ТГФ, додають 15,2мл (110ммоль) триетиламіну і розчин остиджують на ацетонової сухій крижаній лазні до -78°C . При тій же температурі, перемішуючи, по краплях додають 8,5мл (110ммоль) метилсульфоніл хлориду, після чого розчину дають нагрітися до кімнатної температури. Протягом години розчин перемішують при кімнатній температурі, триетиламін гідрохлорид відфільтровують, фільтрат випарюють, осад переносять у етилацетат і кілька разів екстрагують 10об. % розчином соляної кислоти доти, поки рН водяної фази не стає кислим. Органічну фазу сушать сульфатом натрію, випарюють, залишкову олію кристалізують шляхом тритурації з диізопропіловим ефіром, фільтрують, промивають гексаном і висушують. Продукт очищають шляхом рекристалізації після досягнення точки плавлення даної речовини.

Приклад 1

3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу А, починаючи з 3-(4-гідроксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл. $84-85^{\circ}\text{C}$ (гептан-етилацетат).

ІК(інфрачервоний спектр) (KBr): 3180, 1705 ($3=\text{ПРО}$) cm^{-1}

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMC (тетраметилсилан), 400МГц): 9,33 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 7,1 Гц), 7,21 (1H, t, J = 7,0 Гц), 7,03 (1H, t, J = 7,5 Гц), 6,93 (1H, d, J = 7,6 Гц), 4,19 (2H, t, J = 6,5 Гц), 3,49 (1H, t, J = 6,0 Гц), 2,97 (3H, s), 2,05-1,98 (2H, m), 1,82-1,72 (2H, m) 1,58-1,20 (2H, m) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 101 МГц): 180,5, 141,6, 129,1, 127,9, 123,9, 122,3, 109,9, 69,5, 45,7, 37,2, 29,6, 28,9, 21,6 млн^{-1} .

Приклад 2

5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу А, починаючи з 5-фтор-3-(4-гідроксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл. $106-108^{\circ}\text{C}$ (гексан-етилацетат).

ІК(KBr): 3169, 1702 ($3=\text{ПРО}$), 1356, 1175 (SO_2) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 500МГц): 1,43-1,55 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,50 (1H, t), 4,21 (2H, dq, J = 1,4, 6,3 Гц), 6,86

(1H, dd, J = 4,3, 8,4 Гц), 6,93 (1H, dt, J = 2,3, 9,0 Гц), 6,97 (1H, dd, J = 2,0, 7,3 Гц), 9,22 (1H, s) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 125,6МГц): 180,2, 158,9 (d, J = 240,6 Гц), 137,5 9 (d, J = 1,7 Гц), 130,8 (d, J = 8,5 Гц), 114,3 (d, J = 27,5 Гц), 111,9 (d, J = 24,8 Гц), 110,4 (d, J = 8,1 Гц), 69,4, 46,2, 37,3, 29,5, 28,9, 21,5 млн^{-1} .

Приклад 3

6-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу А, починаючи з 6-фтор-3-(4-гідроксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-она.

Т.пл. $106-108^{\circ}\text{C}$ (гексан-етилацетат).

ІК(KBr): 3161, 1705 ($3=\text{ПРО}$), 1335, 1313, 1167 (SO_2) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 500МГц): 1,46-1,51 (2H, m), 1,78 (2H, kv, J = 6,7 Гц), 2,00 (2H, q, J = 8,1 Гц), 2,99 (3H, s), 3,46 (1H, t, J = 5,9 Гц), 4,21 (2H, dt, J = 1,5, 6,5 Гц), 6,68 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Гц), 6,72 (1H, dt, J = 2,3, 8,9 Гц), 7,15 (1H, dd, J = 5,4, 8,1 Гц), 9,15 (1H, шир. s) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 125,6МГц): 21,6, 28,9, 29,7, 37,3, 45,3, 69,5, 98,6 (d, J = 27,4 Гц), 108,7 (d, J = 22,5 Гц), 124,5 (d, J = 3,0 Гц), 124,9 (d, J = 9,5 Гц), 142,8 (d, J = 11,8 Гц), 162,6 (d, J = 244,6 Гц), 180,7 млн^{-1} .

Приклад 4

5-метил-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу А, починаючи з 3-(4-гідроксибутил)-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл. $89-90^{\circ}\text{C}$ (гексан-етилацетат).

ІК(KBr): 3175, 1710($3=\text{ПРО}$), 1351, 1176 (SO_2) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 400МГц): 9,13 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J = 7,9, 0,8 Гц), 6,81 (1H, d, J = 7,9 Гц), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Гц), 3,45 (1H, t, J = 5,9 Гц), 2,98 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,99 (2H, q, J = 7,4 Гц), 1,79-1,75 (2H, m), 1,51-1,42 (2H, m) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 101 МГц): 180,4, 139,1, 131,7, 129,2, 128,2, 124,7, 109,5, 69,6, 45,8, 37,2, 29,6, 28,9, 21,5, 21,0 млн^{-1} .

Реакція зв'язування метилсульфоніл складних ефірів з основами (спосіб Б)

У реакції зв'язування метилсульфоніл складний ефір зв'язується з вторинним аміном. Розплавлений вторинний амін (12ммоль) нагрівають до 120°C , злегка помішуючи, і додають метилсульфонілові сполуки (12ммоль) і карбонат натрію (1,36г; 12ммоль) при тій же температурі. Суміші дають прореагувати протягом 1 години, розплав дають охолонути, додають етилацетат і воду, і фази розділяють. Органічну фазу випарюють, що олію, що залишилася, піддають хроматографії на коротких колонках, використовуючи в якості елюента етилацетат. Основними продуктами реакції є шукані сполуки.

Методика 1: Якщо очищений хроматографією на колонках продукт стає кристалічним при розтиранні з диетилефіром, його відфільтровують і перекристалізують із суміші гексана і етилацетата. Шукані сполуки виходять у формі білих кристалів.

Методика 2: Якщо основний продукт не стає кристалічним при додаванні диетилефіру, його розчиняють у 200мл ефіру, незначну кількість преципітату, що спливає, відфільтровують і до чистого розчину додають по краплях, активно перемішуючи, відповідну кількість (1 молярний еквівалент) соляної кислоти, розчиненої в ефірі, розведеному 50мл диетилефіру. Утворену білу сіль відфільтровують, промивають ефіром і гексаном і сушать 3 години при кімнатній температурі під вакуумом.

Методика 3: Якщо основний продукт не стає кристалічним при додаванні диетилефіру і не утворює із соляною кислотою сіль, яку можна відфільтрувати, його розчиняють у 100мл гарячого етилацетата і по краплях протягом 10 хвилин додають, перемішуючи, розчин 1 молярного еквівалента щавелевої кислоти в 30мл гарячого етилацетата. При охолодженні виділяється біла сіль оксалату. Її відфільтровують при кімнатній температурі, промивають етилацетатом і гексаном і сушать.

Приклад 5

3-{4-[(3-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону монооксалат.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 3, використовуючи як вихідні компоненти 6-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл. 217-219°C.

ІК(KBr): 3256, 1712 (3=ПРО), 1626, 1139см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 400МГц) 1,29-1,26 (2Н, m), 1,65-1,58 (2Н, m), 1,89-1,80 (2Н, m), 2,88 (2Н, t, J = 7,9 Гц), 3,08 (4Н, bra s), 3,38 (4Н, bra s), 3,44 (1Н, t, J = 5,4 Гц), 6,65 (1Н, did, J = 2,4, 9,1 Гц), 6,75 (1Н, dot, J = 2,4, 9,1 Гц), 6,89 (1Н, did, J = 1,3, 7,8 Гц), 6,94 (1Н, did, J = 1,8, 8,48 Гц), 7,01 (1Н, t, J = 2,1 Гц), 7,24 (1Н, t, J = 8,2 Гц), 7,29-7,22 (1Н, m), 10,5 (1Н, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 101МГц): 22,7, 24,0, 29,6, 44,6, 45,7, 51,0, 55,8, 97,6 (d, J = 27,1 Гц), 107,4 (d, J = 21,7 Гц), 114,2, 115,2, 119,1, 125,4, (d, J = 15,3 Гц), 125,5 (d, J = 7,4 Гц), 130,7, 134,1, 144,5 (d, J = 12,2 Гц), 151,4, 162,1 (d, J = 240,7 Гц), 164,4, 179,4млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₄H₂₇ClFN₃O₅ (491,95):

Розраховано: 3 58,60, Н 5,53, Cl 7,21, N 8,54%,

Виявлено: 3 58,48, Н 5,52, Cl 7,11, N 8,50%.

Приклад 6

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідрохлорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл. 180-184°C.

ІК(KBr): 3421, 3145, 1712 (3=ПРО), 1189, 778см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 400МГц) 1,33-1,24 (2Н, m), 1,93-1,70 (4Н, m), 3,16-3,03 (4Н, m), 3,18 (2Н, m), 3,38 (1Н, m), 3,49 (2Н, d, J = 12,4 Гц), 3,86 (2Н, d, J = 12,9 Гц), 6,81 (1Н, dd, J = 4,5, 8,4 Гц), 7,00 (1Н, t), 7,05 (1Н, t, J = 2,0 Гц), 7,21 (1Н, dd, J =

2,0, 8,5 Гц), 7,25 (1Н, t, J = 8,2 Гц), 10,4 (1Н, s), 10,9 (1Н, шир. s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 101 МГц): 22,5, 23,1, 29,3, 45,0, 45,5 (d, J = 1,5 Гц), 50,4, 55,2, 109,9 (d, J = 8,0 Гц), 111,2 (d, J = 24,4 Гц), 114,0 (d, J = 23,3 Гц), 114,3, 115,4, 119,4, 130,8, 131,6 (d, J = 8,4 Гц), 134,1, 139,1 (d, J = 1,5 Гц), 151,0, 158,1 (d, J = 236,1 Гц), 178,8млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₆Cl₂FN₃O (438,38):

Розраховано: Н 5,98, С116,17, N 9,59%,

Виявлено: Н 6,26, С115,50, N 9,17%.

Приклад 7

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідрохлорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл. 193-196°C.

ІК(KBr): 3145, 1712 (3=ПРО), 821см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 400МГц) 1,32-1,22 (2Н, m), 1,95-1,71 (4Н, m), 3,20-3,06 (6Н, m), 3,53-3,49 (3Н, m), 3,80-3,76 (2Н, m), 6,82 (1Н, dd, J = 4,5, 8,5 Гц), 7,04-6,98 (1Н, m), 7,01 (2Н, d, J = 9,1 Гц), 7,21 (1Н, dd, J = 2,1, 8,6 Гц), 7,28 (2Н, d, J = 9,1 Гц), 10,5 (1Н, s), 11,1 (1Н, шир. s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 101 МГц): 22,5, 23,1, 29,3, 42,6, 45,3, 45,4, 45,5 (d, J = 1,9 Гц), 50,5, 55,1, 110,0 (d, J = 8,4 Гц), 112,1 (d, J = 24,4 Гц), 114,0 (d, J = 23,3 Гц), 117,6, 117,7, 123,7, 129,0, 131,6 (d, J = 8,4 Гц), 139,2 (d, J = 1,9 Гц), 148,7, 14,1, 158,1 (d, J = 235,8 Гц), 178,8млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₆Cl₂FN₃O (438,38):

Розраховано: 3 60,28, Н 5,98, С116,17, N 9,59%,

Виявлено: 3 59,35, Н 5,93, С116,44, N 9,46%.

Приклад 8

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідрохлорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 6-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл. 149-151°C

ІК (KBr): 3148, 2586, 2459, 1716 (3=ПРО) см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 400МГц) 1,31-1,07 (2Н, m), 1,91-1,66 (4Н, t), 3,21-2,99 (6Н, m), 3,51 (1Н, t, J = 5,9 Гц), 3,65-3,60 (2Н, m), 3,81-3,78 (2Н, m), 6,69-6,64 (1Н, m), 6,80-6,72 (1Н, m), 7,03-6,99 (2Н, m), 7,32-7,26 (3Н, m), 10,6-10,5 (1Н, s), 11,2 (1Н, шир. s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 101 МГц): 182,2, 164,4 (d, J = 234,0 Гц), 150,0, 144,7 (d, J = 12,2 Гц), 130,3, 128,6, 127,3, 126,5 (d, J = 9,5 Гц), 119,5, 109,4 (d, J = 22,5 Гц), 99,2 (d, J = 27,5 Гц), 57,8, 53,1, 48,0, 46,7, 30,7, 25,0, 21,6млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₆Cl₂FN₃O (438,38):

Розраховано: 3 Н 5,98, С116,17, N 9,59%,

Виявлено: 3 Н 5,94, С115,51, N 9,16%.

Приклад 9

3-{4-[4-(3-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 5-метил-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 122-124°C (гексан-EtOAc).

ІК (KBr): 3174 (NH), 1690 (C=O) см⁻¹.

¹H-ЯМР (, TMS, 400 МГц): 1,58-1,38 (4H, m), 2,00-1,95 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,36 (2H, t, J = 7,6 Гц), 2,54 (4H, t, J = 5,1 Гц), 3,17 (4H, t, J = 5,1 Гц), 3,44 (1H, t, J = 6,0 Гц), 6,76 (1H, ddd, J = 0,7, 2,5, 8,2 Гц), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Гц), 6,79 (1H, ddd, J = 0,8, 1,9, 7,8 Гц), 6,85 (1H, t, J = 2,1 Гц), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Гц), 7,04 (1H, d, J = 0,5 Гц), 7,14 (1H, t, J = 8,2 Гц), 8,78 (1H, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, TMS, 101 МГц): 180,5, 152,3, 139,1, 134,9, 131,7, 129,9, 129,7, 128,1, 124,9, 119,1, 115,6, 113,7, 109,3, 58,2, 52,9, 48,5, 46,0, 30,4, 26,7, 23,7, 21,1 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₃H₂₈ClN₃O (397,95):

Розраховано: С 69,42, Н 7,09, Cl 8,91, N 10,56%,

Виявлено: С 69,29, Н 7,12, Cl 8,69, N 10,51%.

Приклад 10

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 5-метил-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 159-161°C (EtOAc).

ІК (KBr): 3186, 1702 (C=O) см⁻¹.

¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS, 400 МГц): 1,58-1,37 (4H, m), 2,02-1,95 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,55 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,44 (1H, t, J = 5,9 Гц), 6,78 (1H, d, J = 7,8 Гц), 6,81 (2H, d, J = 9,1 Гц), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Гц), 7,04 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Гц), 8,88 (1H, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, TMS, 101 МГц): 180,5, 149,9, 139,1, 131,6, 129,7, 128,8, 128,1, 124,8, 124,4, 117,1, 109,3, 58,2, 53,0, 49,0, 46,0, 30,3, 26,7, 23,7, 21,1 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₃H₂₈ClN₃O (397,95):

Розраховано: С 69,42, Н 7,09, Cl 8,91, N 10,56%,

Виявлено: С 68,76, Н 7,10, Cl 8,80, N 10,54%.

Приклад 11

3-{4-[4-(4-фторфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-фторфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 113-115°C (гексан-EtOAc).

ІК (KBr): 3192, 1720 (C=O) см⁻¹.

¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS, 400 МГц): 1,57-1,36 (4H, m), 2,04-1,95 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,5 Гц), 2,56 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,09 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,37 (1H,

t, J = 5,9 Гц), 6,85 (2H, dd, J = 4,6, 9,2 Гц), 6,89 (1H, d, J = 7,7 Гц), 6,94 (2H, t, J = 8,8 Гц), 7,01 (1H, dt, J = 0,9, 7,5 Гц), 7,19 (1H, d, J = 7,7 Гц), 7,21 (1H, t, J = 6,7 Гц), 9,33 (1H, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, TMS, 101 МГц): 23,7, 26,7, 30,3, 46,0, 50,0, 53,1, 58,2, 109,7, 115,4 (d, J = 22,1 Гц), 117,6 (d, J = 7,6 Гц), 122,1, 124,0, 127,8, 130,0, 141,7, 147,9, 157,0 (d, J = 238,4 Гц), 180,7 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₆N₃O (367,47):

Розраховано: С 71,91, Н 7,13, F 5,17, N 11,43%,

Виявлено: С 71,12, Н 7,32, N 11,28%.

Приклад 12

3-{4-[4-(3,4-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3,4-дихлорфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 112-114°C (гексан-EtOAc).

ІК (KBr): 3175, 1718 (C=O) см⁻¹.

¹H-ЯМР (CDCl₃, TMS, 400 МГц): 1,47-1,36 (2H, m), 1,60-1,56 (2H, m), 2,04-1,96 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,1 Гц), 2,63 (4H, m), 3,20 (4H, m), 3,47 (2H, t, J = 5,9 Гц), 6,71 (1H, dd, J = -2,8, 9,0 Гц), 6,91 (1H, d, J = 9,2 Гц), 6,92 (1H, d, J = 2,9 Гц), 7,02 (1H, t, J = 7,5 Гц), 7,26-7,18 (3H, m), 9,02 (1H, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, TMS, 101 МГц): 180,4, 150,3, 141,6, 132,7, 130,4, 129,5, 127,9, 124,0, 122,2, 120,6, 117,3, 115,3, 109,7, 57,9, 48,2, 45,9, 30,1, 26,2, 23,5 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₅Cl₂N₃O (418,37):

Розраховано: С 63,16, Н 6,02, Cl 11,69, N 10,04%,

Виявлено: С 63,04, Н 6,02, Cl 11,67, N 10,01%.

Приклад 13

3-{4-[4-(4-хлор-2-метилфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил}-1,3-дигідро-2Н-індол-2-она моногідрохлорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-хлор-2-метилфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 224-225°C.

ІК (KBr): 3229, 2456, 1708 (C=O) см⁻¹.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, TMS, 400 МГц): 1,32-1,20 (2H, m), 1,91-1,70 (4H, m), 2,21 (3H, s), 3,08 (8H, шир, s), 3,43 (3H, t, J = 5,8 Гц), 6,81 (1H, d, J = 7,7 Гц), 6,93 (1H, dt, J = 0,6, 7,5 Гц), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Гц), 7,14 (1H, t, J = 7,7 Гц), 7,18 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Гц), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Гц), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Гц), 10,38 (1H, s), 10,97 (1H, шир, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, TMS, 101 МГц): 17,4, 22,7, 23,2, 29,6, 45,0, 48,2, 51,4, 55,3, 109,4, 120,9, 121,4, 124,2, 126,5, 127,7, 127,8, 129,7, 130,6, 134,7, 142,9, 148,9, 178,9 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₃H₂₉Cl₂N₃O (434,41):

Розраховано: С 63,59, Н 6,73, Cl 11,63, N 9,67%,

Виявлено: С 63,71, Н 6,74, Cl 11,61, N 9,54%.

Приклад 14

3-[4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 180-183°C.

ІК (KBr): 3432, 1709 (C=O), 735 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , TMC, 400 МГц): 1,36-1,23 (2H, m), 1,94-1,72 (4H, m), 3,15-3,04 (4H, m), 3,19 (2H, t, J = 12,0 Гц), 3,51-3,44 (3H, m), 3,78 (2H, d, J = 12,2 Гц), 6,85 (1H, d, J = 7,7 Гц), 7,02-6,93 (2H, m), 7,22-7,15 (2H, m), 7,32-7,26 (2H, m), 10,43 (8H, s), 11,2 (1H, s) млн $^{-1}$.

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , TMC, 101 МГц): 22,7, 23,1, 29,6, 45,0, 45,6, 50,4, 55,2, 109,4, 116,3 (d, J = 6,5 Гц), 117,1 (d, J = 21,4 Гц), 117,6, 119,9 (d, J = 18,3 Гц), 121,4, 124,2, 127,8, 129,7, 142,9, 147,2, 151,5 (d, J = 239,2 Гц), 178,9 млн $^{-1}$.

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$ (438,38):

Розраховано: С 60,28, Н 5,98, С116,17, N 9,59%,

Виявлено: С 59,60, Н 6,06, С115,85, N 9,32%.

Приклад 15

3-[4-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 123-125°C.

ІК (KBr): 3150, 1709 (C=O), 2554, 2462, 1129 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , TMC, 400 МГц): 1,34-1,26 (2H, m), 1,94-1,74 (4H, m), 3,09-3,06 (4H, m), 3,30 (2H, t, J = 12,3 Гц), 3,64-3,47 (3H, m), 3,94 (2H, d, J = 12,6 Гц), 6,86 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,96 (1H, t, J = 7,4 Гц), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,35 (1H, d, J = 2,2 Гц), 7,36-7,27 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Гц), 10,44 (1H, s), 11,30 (1H, шир. s) млн $^{-1}$.

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , TMC, 101 МГц): 22,7, 23,1, 29,6, 44,8, 45,0, 50,2, 55,1, 109,4, 114,4 (q, J = 5,0 Гц), 120,0 (q), 120,5, 121,4, 123,1 (q, J = 273,1 Гц), 124,2, 127,2 (q, J = 30,1 Гц), 127,8, 129,7, 132,3, 142,9, 148,6, 178,9 млн $^{-1}$.

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (488,38):

Розраховано: С 56,57, Н 5,37, С114,52, F 11,67, N 8,60%,

Виявлено: С 55,88, Н 5,45, С114,44, N 8,59%.

Приклад 16

5-фтор-3-[4-[4-(4-фторфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-фторфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 135-137°C (гексан-EtOAc).

ІК (KBr): 3169, 1703 (C=O) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , TMC, 400 МГц): 1,35-1,16 (2H, m), 1,46-1,35 (2H, m), 1,96-1,77 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 6,9 Гц), 2,44 (4H, t, J = 4,8 Гц), 3,02 (4H, t, J = 4,8 Гц), 3,48 (1H, t, J = 5,6 Гц), 6,79 (1H, dd, J = 4,5, 8,4 Гц), 6,92 (2H, dd, J = 4,8, 9,3 Гц), 7,03 (2H, t, J = 8,9 Гц), 7,06-6,96 (1H, m), 10,36 (1H, s) млн $^{-1}$.

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , TMC, 101 МГц): 23,1, 26,3, 29,5, 45,8, 49,1, 52,8, 57,6, 109,8 (d, J = 8,4 Гц), 112,0 (d, J = 24,4 Гц), 113,8 (d, J = 22,9 Гц), 115,4 (d, J = 22,1 Гц), 131,8 (d, J = 8,4 Гц), 139,1, 148,1, 156,1 (d, J = 235,4 Гц), 158,0 (d, J = 235,7 Гц), 179,0 млн $^{-1}$.

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ (385,46):

Розраховано: Н 6,54, N 10,90%,

Виявлено: Н 6,67, N 10,40%.

Приклад 17

3-[4-[4-(4-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 136-137°C (гексан-EtOAc).

ІК (KBr): 3203, 1718 (C=O), 754 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 400 МГц): 1,58-1,36 (4H, m), 2,05-1,96 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,5 Гц), 2,55 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,48 (1H, t, J = 6,0 Гц), 6,81 (2H, d, J = 9,2 Гц), 6,88 (1H, d, J = 7,7 Гц), 7,02 (1H, dt, J = 0,9, 7,6 Гц), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Гц), 7,24-7,15 (2H, m), 8,60 (1H, s) млн $^{-1}$.

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 101 МГц): 180,3, 149,9, 141,5, 129,7, 128,8, 127,8, 124,4, 124,1, 122,2, 117,1, 109,6, 58,2, 53,0, 49,1, 45,9, 30,4, 26,8, 23,7 млн $^{-1}$.

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ (383,93):

Розраховано: С 68,83, Н 6,83, Cl 9,23, N 10,94%,

Виявлено: С 68,49, Н 6,89, Cl 9,08, N 10,81%.

Приклад 18

3-[4-[4-(3-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і (3-хлорфеніл)-піперазин.

Т.пл.: 112-114°C (гексан-EtOAc).

ІК (KBr): 3200, 1715 (C=O), 750 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 400 МГц): 1,57-1,38 (4H, m), 2,03-1,97 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,5 Гц), 2,54 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,16 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,48 (1H, t, J = 5,9 Гц), 6,75 (1H, ddd, J = 0,6, 2,4, 8,4 Гц), 6,78 (1H, ddd, J = 0,7, 1,9, 7,8 Гц), 6,85 (1H, t, J = 2,1 Гц), 6,90 (1H, d, J = 7,7 Гц), 7,02 (1H, dt, J = 0,9, 7,5 Гц), 7,14 (1H, t, J = 8,1 Гц), 7,21 (1H, dt, J = 0,7, 7,7 Гц), 7,22 (1H, d, J = 7,3 Гц), 9,05 (1H, s) млн $^{-1}$.

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMC, 101 МГц): 180,6, 152,3, 141,7, 134,9, 129,9, 129,6, 127,8, 124,1, 122,2, 119,1, 115,6, 113,7, 109,7, 58,2, 52,9, 48,5, 46,0, 30,3, 26,7, 23,7 млн $^{-1}$.

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ (383,93):

Розраховано: С 68,83, Н 6,83, Cl 9,23, N 10,94%,

Виявлено: С 68,31, Н 6,90, Cl 9,08, N 10,77%.

Приклад 19

3-[4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідроклорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 6-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперазин.

Температура плавлення 218-224°C.

ІК (KBr): 2577, 1717 (C=O) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 500 МГц): 1,35-1,24 (2H, m), 1,94-1,74 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,7 Гц), 3,21 (2H, s), 3,49-3,40 (3H, m), 3,80-3,77 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 9,3 Гц), 6,76 (1H, dt, J = 2,4, 9,1 Гц), 7,00 (1H, dt, J = 3,4, 9,2 Гц), 7,19 (1H, dd, J = 2,9, 6,4 Гц), 7,31-7,27 (2H, m), 10,64 (1H, s), 11,29 (1H, sz) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 125,6 МГц): 22,6, 23,1, 29,6, 44,6, 45,6, 50,4, 55,2, 97,6 (d, J = 26,9 Гц), 107,3 (d, J = 22,2 Гц), 116,3 (d, J = 6,4 Гц), 117,1 (d, J = 21,4 Гц), 117,6, 119,9 (d, J = 17,9 Гц), 125,4, 125,4 (d, J = 2,6 Гц), 144,5 (d, J = 12,4 Гц), 147,2 (d, J = 2,1 Гц), 151,5 (d, J = 238,8 Гц), 162,1 (d, J = 241,0 Гц), 179,3 млн^{-1} .

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ (456,37)

Розраховано: С 57,90, Н 5,52, Cl 115,54, N 9,21%,

Виявлено: С 57,25, Н 5,51, Cl 115,22, N 9,01%.

Приклад 20

5-фтор-3-[4-(4-феніл-піперазин-1-іл)-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-феніл-піперазин.

Температура плавлення 140-144°C.

ІК (KBr): 3188 (NH), 1705 (C=O) cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3 , TMS, 500 МГц): 1,45-1,34 (2H, m), 1,57-1,52 (2H, m), 1,99-1,95 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,7 Гц), 2,57 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,17 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,47 (1H, t, J = 6,0 Гц), 6,80 (1H, dd, J = 4,3, 8,4 Гц), 6,84 (1H, t, J = 7,3 Гц), 6,92-6,87 (3H, m), 6,97 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Гц), 7,24 (2H, dd, J = 7,3, 8,8 Гц), 9,52 (1H, s) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , TMS, 125,6 МГц): 23,6, 26,6, 30,2, 46,5 (d, J = 1,7 Гц), 49,0, 53,1, 58,1, 110,1 (d, J = 8,1 Гц), 112,0 (d, J = 24,8 Гц), 114,1 (d, J = 23,5 Гц), 115,9, 119,6, 129,0, 131,2 (d, J = 8,1 Гц), 137,6 (d, J = 2,1 Гц), 151,2, 158,9, 180,7 млн^{-1} .

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}$ (367,47)

Розраховано: С 71,91, Н 7,13, N 11,43%,

Виявлено: С 72,17, Н 7,04, N 11,45%.

Приклад 21

3-[4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідроклорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використо-

вуючи як вихідні компоненти 5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперазин.

Температура плавлення 234-237°C.

ІК (KBr): 3143, 2579, 1712 (C=O), 1189, 734 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 500 МГц): 1,33-1,23 (2H, m), 1,95-1,67 (4H, m), 3,78-3,04 (10H, m), 3,51 (1H, t, J = 5,8 Гц), 6,83 (1H, dd, J = 4,4, 8,4 Гц), 7,03-6,97 (2H, m), 7,22-7,17 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 9,1 Гц), 10,45 (1H, s), 11,1 (1H, sz) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 125,6 МГц): 22,6, 23,2, 29,3, 45,6, 45,7, 50,5, 55,2, 109,9 (d, J = 8,1 Гц), 112,1 (d, J = 24,8 Гц), 114,0 (d, J = 23,5 Гц), 116,3 (d, J = 6,8 Гц), 117,1 (d, J = 21,8 Гц), 117,6, 119,9 (d, J = 17,9 Гц), 131,6 (d, J = 8,6 Гц), 139,1 (d, J = 1,7 Гц), 147,3, 151,5 (d, J = 239,3 Гц), 158,1 (d, J = 235,9 Гц), 178,8 млн^{-1} .

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ (456,37)

Розраховано: С 57,90, Н 5,52, Cl 115,54, N 9,21%,

Виявлено: С 57,88, Н 5,63, Cl 114,94, N 9,04%.

Приклад 22

3-[4-[4-(3,5-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідроклорид.

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3,5-дихлорфеніл)-піперазин.

Температура плавлення 201-205°C.

ІК (KBr): 3416, 3178, 2583, 1706 (C=O), 753 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 500 МГц): 1,33-1,24 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,94-1,78 (2H, m), 3,04 (4H, sz), 3,25 (2H, sz), 3,46 (3H, t, J = 6,0 Гц), 3,92 (2H, sz), 6,83 (1H, d, J = 7,7 Гц), 6,95 (1H, d, J = 1,5 Гц), 6,95 (1H, dt, J = 1,0, 7,5 Гц), 7,04 (1H, d, J = 1,4 Гц), 7,18 (1H, tt, J = 1,0, 7,6 Гц), 7,27 (1H, d, J = 7,3 Гц), 10,40 (1H, s), 11,02 (1H, sz) млн^{-1} .

^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 125,6 МГц): 22,7, 23,1, 29,6, 44,6, 45,0, 50,2, 55,2, 109,4, 113,8, 118,3, 121,4, 124,2, 127,8, 129,7, 134,9, 142,9, 151,5, 178,9 млн^{-1} .

Елементарний аналіз сполуки $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (454,83):

Розраховано: С 58,10, Н 5,76, Cl 23,38, N 9,24%,

Виявлено: С 59,10, Н 5,90, Cl 22,44, N 9,22%.

Приклад 23

3-[4-[4-(3,4-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 5-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(3,4-дихлорфеніл)-піперазин.

Температура плавлення 118-120°C.

ІК (KBr): 3200, 1709 (C=O), 835 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS, 500 МГц): 1,29-1,21 (2H, m), 1,42 (2H, kv, J = 7,2 Гц), 1,93-1,80 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 6,1 Гц), 2,42 (4H, t, J = 4,9 Гц), 3,13 (4H, t, 7-4,9 Гц), 3,48 (1H, X, J = 5,7 Гц), 6,79 (1H, dd, J = 4,5, 8,4 Гц), 6,91 (1H, dd, J = 2,9, 9,0 Гц), 6,99 (1H, dt, J = 2,3, 8,9 Гц), 7,10 (1H, d, J = 2,8 Гц),

7,16 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Гц), 7,37 (1H, d, J = 9,0 Гц), 10,35 (1H, d, J = 9,0 Гц) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 125,6 МГц): 23,1, 26,3, 29,5, 45,8, 47,7, 52,5, 57,6, 109,8 (d, J = 8,3 Гц), 112,0 (d, J = 24,4 Гц), 113,8 (d, J = 23,0 Гц), 115,3, 116,2, 119,6, 130,6, 131,6, 131,8 (d, J = 8,3 Гц), 139,1 (d, J = 1,5 Гц), 150,9, 158,0 (d, J = 235,8 Гц), 178,9 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₄Cl₂FN₃O (436,36):

Розраховано: С 60,56, Н 5,54, С116,25, N 9,63%,

Виявлено: С 60,71, Н 5,64, С116,14, N 9,72%.

Приклад 24

3-[4-(4-феніл-піперазин-1-іл)-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 1, використовуючи як вихідні компоненти 3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-фенілпіперазин.

Температура плавлення 110-113°C.

ІК(KBr): 3191, 1705 (C=O) см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 500 МГц): 1,31-1,24 (2H, m), 1,43 (2H, kv, J = 7,2 Гц), 1,82-1,79 (1H, m), 1,91-1,81 (1H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,3 Гц), 2,43 (4H, t, J = 5,0 Гц), 3,07 (4H, t, J = 4,9 Гц), 3,42 (1H, t, J = 4,9 Гц), 6,76 (1H, t, J = 7,2 Гц), 6,82 (1H, d, J = 1,1 Гц), 6,90 (1H, dd, J = 1,0, 7,8 Гц), 6,94 (1H, dt, J = 1,0, 7,6 Гц), 7,21-7,14 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Гц), 10,35 (1H, s) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 125,6 МГц): 23,3, 26,4, 29,9, 45,3, 48,3, 52,9, 57,8, 109,3, 115,4, 118,8,

121,3, 124,1, 127,7, 129,0, 129,9, 142,9, 151,2, 179,1 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₇N₃O (349,48):

Розраховано: С 75,61, Н 7,79, N 12,02%,

Виявлено: С 74,53, Н 7,81, N 11,81%.

Приклад 25

6-фтор-3-[4-[4-(4-фторфеніл)-піперазин-1-іл]-бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону моногідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до способу Б за допомогою методики 2, використовуючи як вихідні компоненти 6-фтор-3-(4-метилсульфонілоксибутил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і 1-(4-фторфеніл)-піперазин.

Температура плавлення 184-189°C.

ІК(KBr): 3125, 1717 (3=ПРО), 1512 см⁻¹.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 500 МГц): 1,32-1,24 (2H, m), 1,92-1,73 (4H, m), 3,17-3,06 (6H, m), 3,52-3,45 (3H, m), 3,70-3,68 (2H, m), 7,31-6,66 (7H, m), 10,62 (1H, s), 11,2 (1H, sz) млн⁻¹.

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, 125,6 МГц): 22,6, 23,1, 29,6, 44,6, 46,2, 50,6, 55,1, 97,6 (d, J = 26,9 Гц), 107,3 (d, J = 22,0 Гц), 115,6 (d, J = 22,0 Гц), 118,0, 125,3, 125,4, 144,5, 146,6, 155,8, 157,7, 161,1, 163,0, 179,3 млн⁻¹.

Елементарний аналіз сполуки C₂₂H₂₆ClF₂N₃O (421,92)

Розраховано: С 62,63, Н 6,21, Cl 8,40, N 9,96%,

Виявлено: С 62,37, Н 6,31, Cl 8,41, N 9,78%.