



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87989

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 237/00

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

(54) СПОЛУКИ ІНДАНІЛПІПЕРАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ ЇХ МІСТЯТЬ

1

2

(21) а200603429

(22) 29.03.2006

(24) 10.09.2009

(31) 05.03071

(32) 30.03.2005

(33) FR

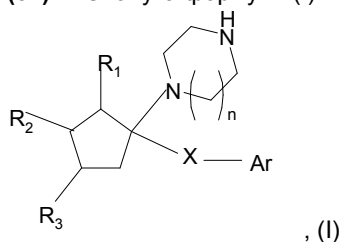
(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) ДЕ НАНТЕЙ ГІЙОМ, FR, ПОРТЕВІН БЕРНАР,  
FR, ГЛОАНЕК ФІЛІП, FR, МІЛЛАН МАРК, FR, ОР-  
ТУНО ЖАН-КЛОД, FR, МАНУРІ ЛЯ КУР КЛО-  
ТИЛЬД, FR, ГОБЕР АЛЕН, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) WO 92/10192 A (H. LUNDBECK A/S),  
25.06.1992EP 0745597 A (BRISTOL – MYERS SQUIBB  
COMPANY), 04.12.1996WO 2004/042351 A (MERCK & CO., INC; YANG,  
LIHU; ZHOU, CHANGYOU), 21.05.2004

(57) 1. Сполука формули (I):



в якій:

- R<sub>3</sub> являє собою атом водню, і R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють бензольну, нафталінову або хінолінову кільцеву структуру, кожна з цих кільцевих структур є необов'язково заміщеною одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з водню, галогену і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, або R<sub>1</sub> являє собою атом водню, і R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють бензольну, нафталінову або хінолінову кільцеву структуру, кожна з цих кільцевих структур є необов'язково заміщеною одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з водню, галогену і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену,

- n являє собою 1 або 2,

- -X- являє собою групу, яку вибирають з -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-Ak-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>4</sub>-Ak-, -(CO)-NR<sub>4</sub>-Ak- і -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>4</sub>-(CO)-,m являє собою ціле число від 1 до 6 включно, Ak являє собою лінійний або розгалужений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіленовий ланцюг, необов'язково заміщений гідроксигрупою, і R<sub>4</sub> являє собою атом водню або лінійну або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілну групу,

- Ar являє собою арильну або гетероарильну групу, її оптичні ізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, повинно бути зрозумілим, що оптичні ізомери означають енантіомери і діастереоізомери, арильна група означає феніл, біфеніліл або нафтил, кожна з цих груп необов'язково заміщена однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, гідрокси, ціано і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>тригалоалкокси, гетероарильна група означає ароматичну моно- або біциклічну 5-12-членну групу, яка містить один, два або три гетероатоми, які вибирають з кисню, азоту і сірки, повинно бути зрозуміло, що гетероарильна група може бути необов'язково заміщена однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, гідрокси, ціано і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>тригалоалкілу.

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене бензольне кільце, і R<sub>3</sub> являє собою атом водню, або R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене бензольне кільце і R<sub>1</sub> являє собою атом водню.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, в якій n являє собою 1.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, в якій m являє собою 1.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, в якій Ar являє собою арильну групу.

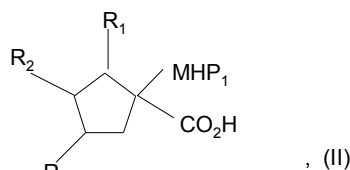
6. Сполука формули (I) за п. 1, яку вибирають з: 1-[(1RS)-1-(3,5-дибромбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазину, його оптичних ізомерів, а також ади-

(13) C2

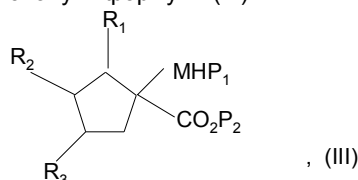
(11) 87989

(19) UA

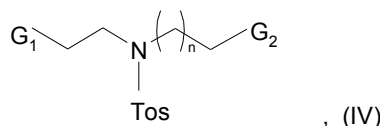
тивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 1-[(1RS)-1-(3,5-диметилбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазину, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 1-[2-(3,5-диметилбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазину, а також його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 N-[(3,5-біс(трифторметил)бензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксаміду, а також його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-N-бензил-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксаміду, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-N-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксаміду, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-N-(3,5-диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксаміду, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 N-(3,5-дифторбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксаміду, а також його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 N-(3,5-дихлорбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксаміду, а також його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-N-(3,5-дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксаміду, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-N-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксаміду, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-1-[1-(3,5-дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазину, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 N-(3-хлор-5-фторбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксаміду, а також його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 1-[(1RS)-1-(3,5-дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазину, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 (1RS)-N-(3,5-дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксаміду, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 1-[(1RS)-1-(3,5-дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазину, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою,  
 і 1-[(1RS)-1-(3-бром-5-фторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазину, його оптичних ізомерів, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.  
 7. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1 зі сполуки формули (II):



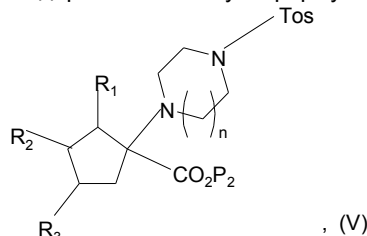
в якій  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  є такими ж, як визначено для формули (I), і  $P_1$  являє собою захисну групу для аміногрупи, кислотну групу якої захищають, з одержанням сполуки формули (III):



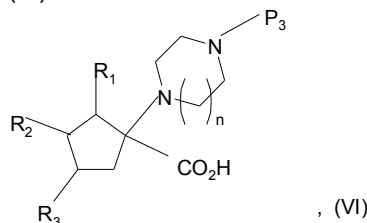
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  і  $P_1$  є такими ж, як визначено тут вище, і  $P_2$  являє собою захисну групу для кислотної групи, яка відрізняється від  $P_1$ , захист аміногрупи знімають перед реакцією зі сполукою формули (IV):



в якій  $G_1$  і  $G_2$  кожний являють собою атом галогену або р-толуолсульфонілоксигрупу, Tos являє собою пара-толуолсульфонільну групу, і  $n$  є таким же, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (V):



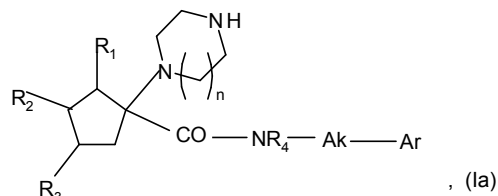
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $P_2$ ,  $n$  і Tos є такими ж, як визначено тут вище, з якої відщеплюють пара-толуолсульфонільну групу, знімають захист кислотної групи і потім аміногрупу захищають, з одержанням сполуки формули (VI):



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  і  $n$  є такими ж, як визначено тут вище, і  $P_3$  являє собою захисну групу для аміногрупи, сполуку формули (VI) піддають реакції, коли бажаним є одержання сполуки формули (I), в якій X являє собою  $-(CO)-NR_4-Ak-$  або  $-CH_2-NR_4-Ak-$ , зі сполукою формули (VII):  $HNR_4-Ak-Ar$ , (VII)

в якій  $R_4$ ,  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено для формули (I),

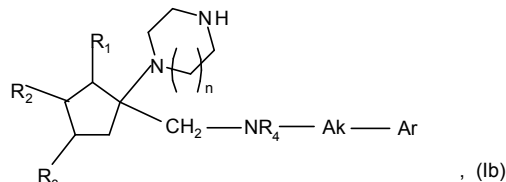
у присутності одного або більше з'єднувальних агентів, з одержанням, після зняття захисту, кільцевої аміногрупи, сполуки формули (Ia), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-(CO)-NR_4-Ak$ ,



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$  і  $Ak$  є такими ж, як визначено тут вище, і  $Ar$  є таким же, як визначено для формули (I),

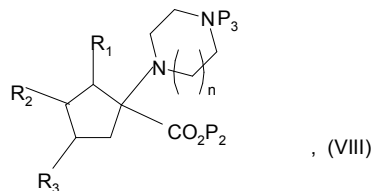
яку піддають реакції, коли бажаним є одержання сполуки формули (Ib), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-NR_4-Ak$ ,

з відновлювальним агентом, з одержанням сполуки формули (Ib):

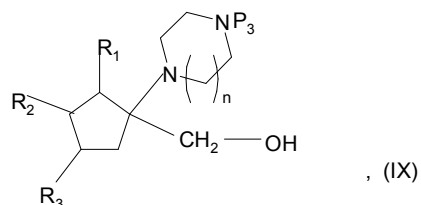


в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$ ,  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено тут вище,

або сполуку формули (VI) етерифікують, коли бажаним є одержання сполуки формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-O-Ak-$  або  $-CH_2-NR_4-(CO)-$ , з одержанням сполуки формули (VIII):



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,  $P_4$  являє собою бензил або лінійну або розгалужену  $C_1-C_6$  алільну групу, яка реагує у присутності відновлювального агента, з одержанням спирту формули (IX):

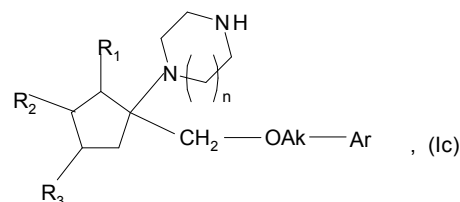


в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

спирт формули (IX) піддають реакції, коли бажаним є одержання сполуки формули (Ic), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-O-Ak-$ , зі сполукою формули (X):

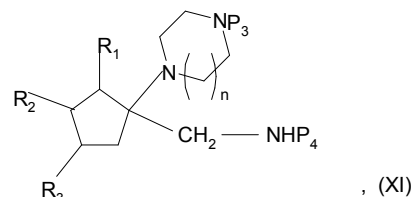
$Hal-Ak-Ar$ , (X)

в якій  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено для формули (I), і  $Hal$  являє собою атом галогену, з одержанням, після зняття захисту кільцевої аміногрупи, сполуки формули (Ic):



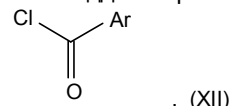
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено тут вище,

або спирт формули (IX) перетворюють за допомогою звичайної методики в органічній хімії в аміні формули (XI):

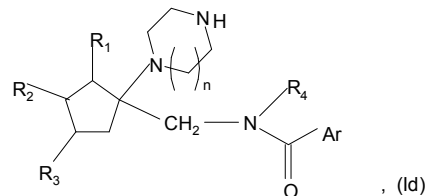


в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

який піддають реакції зі сполукою формули (XII):



в якій  $Ar$  є таким же, як визначено для формули (I), з одержанням, після зняття захисту кільцевої аміногрупи, сполуки формули (Id), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-NR_4-(CO)-$ ,



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено тут вище,

сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) і (Id) очищують відповідно до звичайної техніки очищення, розділяють, коли бажано, на їх оптичні ізомери і перетворюють, коли бажано, в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

8. Фармацевтична композиція, яка містить, як активний інгредієнт, сполуку за будь-яким з пп. 1-6 в поєднанні з одними або більше фармацевтично прийнятими, інертними, нетоксичними носіями.

9. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-6 у виробництві ліків для використання як інгібіторів оберненого захоплення серотоніну і  $NK_1$  антагоністів.

10. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-6 у виробництві ліків для застосування у лікуванні депресивних станів, станів тривожності, імпульсивних розладів, агресивної поведінки, наркотичної залежності, ожиріння і розладів апетиту, болю і запалення, недоумства, психотичних станів,

порушень хронобіологічних ритмів, нудоти і киш-

ково-шлункових розладів.

Даний винахід відноситься до сполук інданіл-піперазину, до способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які їх містять, а також до їх застосування як інгібіторів оберненого захоплення серотоніну і NK<sub>1</sub> антагоністів.

Сполуки даного винаходу служать як інгібітори оберненого захоплення серотоніну.

Враховуючи той факт, що вони є корисними у лікуванні депресивних станів [Goodnick and Goldstein, *J Psychopharmacol* 1998,12 (Suppl B):S55-S87; Cheer and Goa, *Drugs* 2001 61:81-110; MacQueen et al., *CNS Drug Rev* 2001, 7:1-24; Wagstaff et al., *Drugs* 2002 62:655-703], станів тривожності, таких як генералізована тривожність, напади паніки і фобії [Feighner, *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 22): 18-22; Bakker et al., *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S25-S30; Davidson, *Int Clin Psychopharmacol* 2000 15 (Suppl 1):S13-S17; Schneier, *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl 1):43-48], несприятливого впливу стресу або психологічного [Marona-Lewicka and Nichols, *Stress* 1997, 2:91-100; Mar et al., *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:703-712; Will et al., *Mol Psychiatry* 2003, 8:925-932; Ballenger, *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1696-1707] або нейротоксичного [Malberg and Duman, *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1562-1571; Santarelli et al., *Science* 2003, 301:805-809; Czeh et al., *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79; Malberg and Schechter, *Curr Pharm Des* 2005, 11: 145-155], імпульсивних станів, таких як "ODC" або обсесивно-компульсивний розлад поведінки [Njung'e and Handley, *Br J Pharmacol* 1991, 104:105-112; Ichimaru et al., *Jpn J Pharmacol* 1995, 68:65-70; Pigott and Seay, *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-106; Vythilingum et al., *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S7-S1313], агресивних станів [Knutson et al., *Am J Psychiatry* 1998, 155:373-379; Lanctot et al., *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; New et al., *Psychopharmacology* 2004, 176:451-458], ожиріння і розладів апетиту, таких як булімія [Proietto et al., *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9:1317-1326; Ljung et al., *J Intern Med* 2001, 250:219-224; Appolinario et al., *CNS Drugs* 2004, 18:629-651; Appolinario and McElroy, *Curr Drug Targets* 2004, 5:301-307], больових станів [Aragona et al., *Eur J Pain* 2005, 9:33-38; Millan et al., *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684; Duman et al., *J Pharmacol Sci* 2004, 94:161-165; Otsuka et al., *J Anesth* 2004, 15:154-158]; і, відносно таких груп, розладів поведінки і неврональної дегенерації, асоційованих з недоумством та іншими розладами старіння [Lyketos et al., *Am J Psychiatry* 2000, 157:1686-1689; Lanctot et al., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001, 13:5-21; Lanctot et al., *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; Pollock et al., *Am J Psychiatry* 2002, 159:460-465].

До того ж, сполуки даного винаходу є також активними як нейрокінін NK<sub>1</sub> антагоністи.

Враховуючи той факт, що вони є корисними у лікуванні депресивних станів [Rupniak et al., *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Rupniak et al.,

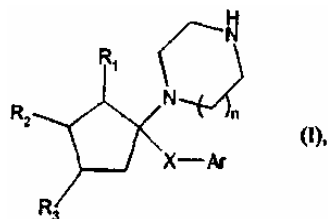
*Neuropharmacology* 2003, 44:516-523; Kramer et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392; Dableh et al., *Eur J Pharmacol* 2005, 507:99-105], станів тривожності, таких як генералізована тривожність, напади паніки і фобії [Rupniak et al., *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Santarelli et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:1912-1927; Varty et al., *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:371-379; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177], несприятливого впливу стресу або психологічного [Ballard et al., *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177; Spooren et al., *Eur J Pharmacol* 2002, 435:161-170; Steinberg et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188] або нейротоксичного [Van der Hart et al., *Mol Psychiatry* 2002, 7:933-941; Morcuende et al., *Eur J Neurosci* 2003, 18:1828-1836; Guest et al., *Brain Res* 2004, 1002:1-10; Czeh et al., *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79], імпульсивних станів, таких як обсесивно-компульсивні розлади поведінки [Oilman et al., *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316; Tschope et al., *Br J Pharmacol* 1992, 107:750-755; Rupniak et al., *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Millan et al., *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684], агресивних станів [Siegel and Schubert, *Rev Neurosci* 1995, 6:47-61; De Felipe et al., *Nature* 1998, 392:394-397; Rupniak et al., *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508], а також наркотичної залежності [Murtra et al., *Nature* 2000, 405:180-183; Ripley et al., *Neuropharmacology* 2002, 43:1258-1268; Gadd et al., *J Neurosci* 2003, 23:8271-8280], психотичних станів [Zachrisson et al., *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10:355-363] екстрапірамідних моторних ефектів, викликаних антипсихотичними засобами [Anderson et al., *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274:928-936; Steinberg et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188], сексуальних дисфункцій [Priest et al., *Brain Res Mol Brain Res* 1995, 28:61-71; Daniels et al., *Neurosci Lett* 2003, 338:1 1 1-1 14; Kramer et al., *Science* 1998, 281:1640-1644; Kramer et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392], розладів хронобіологічних ритмів, таких як циркадні ритми [Shibata et al., *Brain Res* 1992, 597:257-263; Challet et al., *Brain Res* 1998, 800:32-39; Challet et al., *Neuropharmacology* 2001, 40:408-415; Gannon et al., *Neuropharmacology*, in press], болю [Seguin et al., *Pain* 1995, 61:325-343; De Felipe et al., *Nature* 1998, 392:394-397; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312] і/або запалення [Seabrook et al., *Eur J Pharmacol* 1996, 317:129-135; Holzer, *Digestion* 1998, 59:269-283; Joos and Pauwels, *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1:235-241; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312], нудоти та інших шлунково-кишкових розладів [McAllister and Pratt *Eur J Pharmacol* 1998, 353:141-148; Gardner et al., *Regulatory Peptides* 1996, 65:45-53; Patel and Lindley, *Expert Opin. Pharmacother* 2003, 4:2279-2296; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312]; і, відносно таких груп, розладів поведінки і неврональної дегенерації, асоційованих з недоумством

та іншими розладами старіння [Raffa, *Neurosci Biobehav Rev* 1998, 22:789-813].

Через те, що сполуки є активними як на ділянках NK<sub>1</sub> рецепторів, так і на ділянках оберненого захоплення серотоніну (5-HT), вони повинні мати комплементарні і синергічні механізми для регулювання імпульсивних, агресивних, больових і, насамперед, депресивних станів. Крім того, було показано, що блокування NK<sub>1</sub> рецепторів потенціює вплив інгібіторів оберненого захоплення 5-HT на серотонінергічну передачу: через той факт, що такі сполуки повинні привести до більш швидкого і більш сильного антидепресивного впливу [Guiard et al., *J Neurochem* 2004, 89:54-63; Froger et al., *J Neurosci* 2001, 21: 8188-8197]. Швидкі анксиолітичні впливи NK<sub>1</sub> антагоністів повинні, крім того, бути комплементарними до анксиолітичних впливів інгібіторів оберненого захоплення 5-HT, які експресуються після довготривалого лікування. Що стосується анкіогенних впливів, які викликаються 5-HT на початку лікування [Bagdy et al., *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:399-408], вони повинні запобігатись властивостями NK<sub>1</sub> антагоністів [Ballard et al., *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak et al., *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523]. Оскільки інші небажані впливи, асоційовані з блокуванням оберненого захоплення 5-HT залучаються, такі як блювотні впливи [Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Edwards and Anderson, *Drugs* 1999, 57:507-533; Waugh and Goa, *CNS Drugs* 2003, 17:343-362] і спричинення сексуальних дисфункцій [Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Montgomery et al., *J Affect Disord* 2002, 69:119-140; Hirschfeld, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 18):20-24], NK<sub>1</sub> антагоністи повинні також бути здатні до протидії таким впливам.

Отже, сполуки, які є як NK<sub>1</sub> антагоністами, так і інгібіторами оберненого захоплення серотоніну, повинні мати терапевтичну перевагу над сполуками, які взаємодіють тільки з однією або іншою з цих двох цілей.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



в якій:

- R<sub>3</sub> являє собою атом водню, і R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють бензольну, нафталінову або хінолінову кільцеву структуру, переважно бензольне кільце, кожна з цих кільцевих структур є необов'язково заміщеною одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з водню, галогену і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеною одним або більше атомами галогену,

або R<sub>1</sub> являє собою атом водню, і R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> разом з атомами вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють бензольну, нафталінову або хінолінову кільцеву структуру, переважно бензольне кільце, кожна з цих кільцевих структур є необов'язково заміщеною одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з водню, галогену і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеною одним або більше атомами галогену,

- n являє собою 1 або 2,

- X- являє собою групу, яку вибирають з - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-Ak-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>4</sub>-Ak-, -(CO)-NR<sub>4</sub>-Ak- і - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>4</sub>-(CO)-,

m являє собою ціле число від 1 до 6 включно, Ak являє собою лінійний або розгалужений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіленовий ланцюг, необов'язково заміщений гідроксигрупою, і R<sub>4</sub> являє собою атом водню або лінійну або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілну групу,

- Ar являє собою арильну або гетероарильну групу,

до їх оптичних ізомерів, а також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

Оптичні ізомери, як повинно бути зрозуміло, означають енантіомери і діастереоізомери.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, щавлева кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, камфорна кислота.

Арильна група, як повинно бути зрозуміло, означає феніл, біфеніл або нафтил. кожна з цих груп необов'язково заміщена однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, гідрокси, ціано і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>тригалоалкокси.

Гетероарильна група, як повинно бути зрозуміло, означає ароматичну моно-або біциклічну 5-12-членну групу, яка містить один, два або три гетероатоми, які вибирають з кисню, азоту і сірки, повинно бути зрозуміло, що гетероарильна група може бути необов'язково заміщена однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, гідрокси, ціано і лінійного або розгалуженого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>тригалоалкілу.

Серед гетероарильних груп можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, групи тієнілу і піридилу.

n переважно являє собою 1.

m переважно являє собою 1.

Ar переважно являє собою арильну групу.

Переважні сполуки відповідно до винаходу являють собою:

- 1-[(1RS)-1-(3,5-дібромбензилоксиметил) індан-1-іл]піперазин, його оптичні ізомери, а також

адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- 1-[(1RS)-1-(3,5-диметилбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- 1-[2-(3,5-диметилбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- N-[(3,5-біс(трифторметил)бензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-N-бензил-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-N-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-N-(3,5-диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- N-(3,5-дифторбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- N-(3,5-дихлорбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-N-(3,5-дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-N-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-1-[1-(3,5-дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- N-(3-хлор-5-фторбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

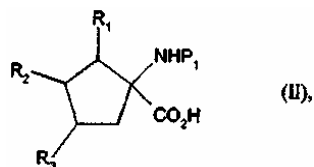
- 1-[(1RS)-1-(3,5-дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

- (1RS)-N-(3,5-дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

1-[(1RS)-1-(3,5-дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазин, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою,

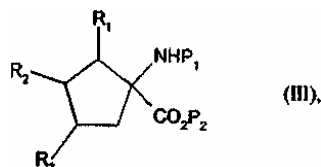
- і 1-[(1RS)-1-(3-бром-5-фторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин, його оптичні ізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

Винахід відноситься також до способу одержання сполук формули (I), зі сполуки формули (II):



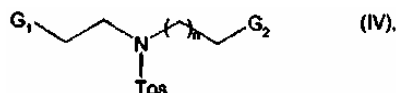
в якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> є такими ж, як визначено для формули (I), і P<sub>1</sub> являє собою захисну групу для аміногрупи,

кислотну групу якої захищають, щоб одержати сполуку формули (III):

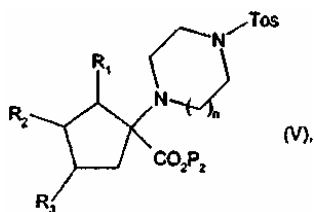


в якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і P<sub>1</sub> є такими ж, як визначено тут вище, і P<sub>2</sub> являє собою захисну групу для кислотної групи; яка відрізняється від P<sub>1</sub>,

захист аміногрупи знімають перед реакцією зі сполукою формули (IV):



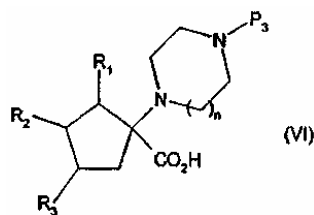
в якій G<sub>1</sub> і G<sub>2</sub> кожний являють собою атом галогену або р-толуолсульфонілоксигрупу, Tos являє собою пара-толуолсульфонільну групу, і n є таким же, як визначено для формули (I), щоб одержати сполуку формули (V):



в якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>, n і Tos є такими ж, як визначено тут вище,

з якої відщеплюють пара-толуолсульфонільну групу,

знімають захист кислотної групи і потім аміногрупу захищають, щоб одержати сполуку формули (VI):



в якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і n є такими ж, як визначено тут вище, і P<sub>3</sub> являє собою захисну групу для аміногрупи,

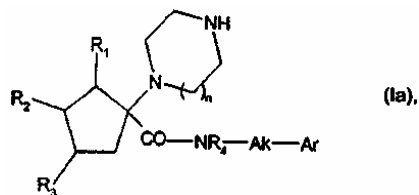
- сполуку формули (VI) піддають реакції, коли бажаним є одержати сполуки формули (I), в якій X

являє собою  $-(CO)-NR_4-Ak-$  або  $-CH_2-NR_4-Ak-$ , зі сполукою формули (VII):



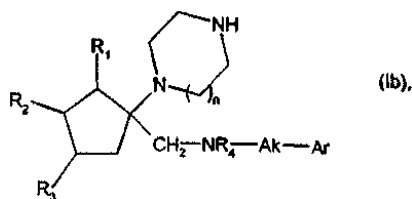
в якій  $R_4$ ,  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено для формули (I), у присутності одного або більше з'єднувальних агентів,

щоб одержати, після зняття захисту, кільцевої аміногрупи, сполуки формули (Ia), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-(CO)-NR_4-Ak-$ :



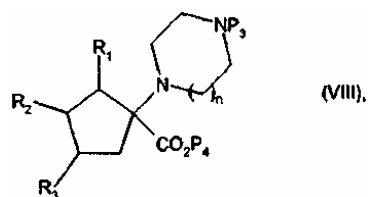
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$  і  $Ak$  є такими ж, як визначено тут вище, і  $Ar$  є таким же, як визначено для формули (I),

яку піддають реакції, коли бажаним є одержати сполуки формули (Ib), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-NR_4-Ak-$ , з відновлювальним агентом, з тим, щоб одержати сполуки формули (Ib):



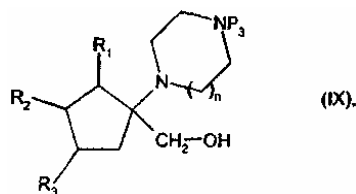
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$ ,  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено тут вище,

- або сполуку формули (VI) етерифікують, коли бажаним є одержати сполуки формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-OAk-$  або  $-CH_2-NR_4-(CO)-$ , щоб одержати сполуку формули (VIII):



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище, і  $P_4$  являє собою бензил або лінійну або розгалужену  $C_1-C_6$  алкільну групу,

яку вміщують у присутності відновлювального агента, з тим, щоб одержати спирт формули (IX):

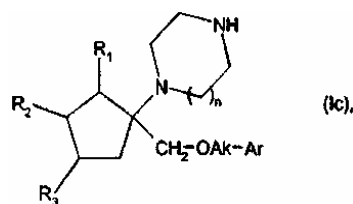


в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

спирт формули (IX) піддають реакції, коли бажаним є одержати сполуки формули (Ic), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-O-Ak-$ , зі сполукою формули (X):

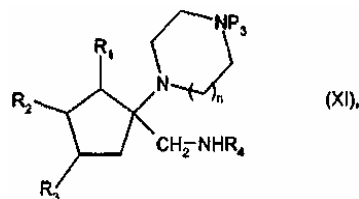


в якій  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено для формули (I), і  $Hal$  являє собою атом галогену, щоб одержати, після зняття захисту кільцевої аміногрупи, сполуки формули (Ic):



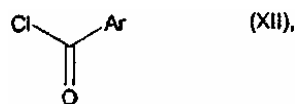
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $Ak$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено тут вище,

або спирт формули (IX) перетворюється за допомогою звичайної методики в органічній хімії в амін формули (XI):



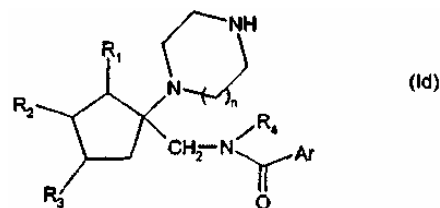
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

який піддають реакції зі сполукою формули (XII):



в якій  $Ar$  є таким же, як визначено для формули (I),

щоб одержати, після зняття захисту кільцевої аміногрупи, сполуки формули (Id), конкретний випадок сполук формули (I), в якій  $X$  являє собою групу  $-CH_2-NR_4-(CO)-$ :

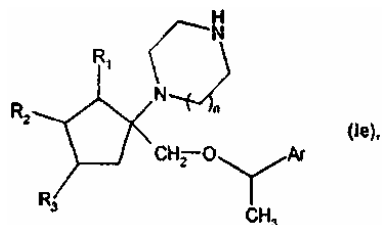


в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $R_4$  і  $Ar$  є такими ж, як визначено тут вище,

сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) і (Id) очищують відповідно до звичайної техніки очищення, розді-

ляють, коли бажано, на їх оптичні ізомери і перетворюють, коли бажано, в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

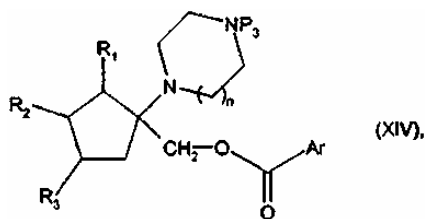
Сполуки (Ie), конкретний випадок сполук формули (I), коли X являє собою групу формули  $\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ :



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  і  $\text{Ar}$  є такими ж, як визначено тут вище, можуть також бути одержані конденсацією сполуки формули (IX) зі сполукою формули (XIII):

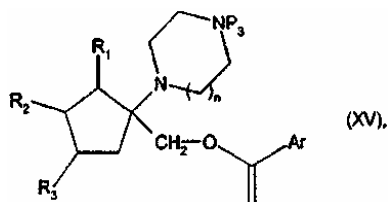


в якій  $\text{Ar}$  є таким же, як визначено тут вище, щоб одержати сполуку формули (XIV):



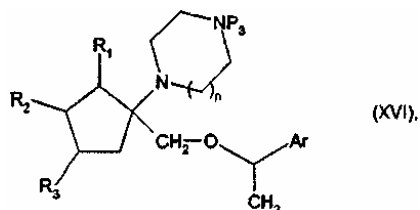
в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $\text{Ar}$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

яку піддають реакції з біс(циклопентадієніл)диметилтитаном, щоб одержати сполуку формули (XV):



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $\text{Ar}$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

яку гідрогенізують, щоб одержати сполуку формули (XVI):



в якій  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ ,  $\text{Ar}$  і  $P_3$  є такими ж, як визначено тут вище,

знімають захист аміногрупи; щоб одержати сполуку формули (Ie),

яку розділяють, коли бажано, на її оптичні ізомери і перетворюють, коли бажано, в адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

Сполуки даного винаходу є інгібіторами оберненого захоплення серотоніну і  $\text{NK}_1$  антагоністами. Вони є корисними як лікарські засоби у лікуванні депресивних станів, станів тривожності, імпульсивних розладів, агресивної поведінки, наркотичної залежності, ожиріння і розладів апетиту, болю і запалення, недоумства, психотичних станів, порушень хронобіологічних ритмів, нудоти і кишкововшлункових розладів.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт сполуку формули (I) або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою, в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятним, інертним, нетоксичним ексципієнтом або носієм.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які прийнятні для орального, парентерального (внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного), під- або через-шкірного, назального, ректального, під'язикового, очного або респіраторного введення, і особливо таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, капсули, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, ін'єктовані або придатні для пиття препарати, аерозолі, очні краплі ока і краплі для носа.

Корисне дозування варіює відповідно до віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи і тяжкості розладу і введення будь-якого пов'язаного лікування і знаходиться в діапазоні від 0,5 до 500 мг на день за одне або більше введення.

Наступні приклади ілюструють винахід. Використані вихідні матеріали являють собою відомі продукти або їх одержують відповідно до відомих методик. Різні Приготування дають проміжні сполуки синтезу, які є корисними у приготуванні сполук даного винаходу.

Структури сполук, які описуються у Прикладах, були визначені відповідно до звичайних спектrophотометричних методик (інфрачервоної, ядерний магнітний резонанс, мас-спектрометрія).

Сполука конфігурації (1 $\alpha$ ), як повинно бути зрозумілим, є сполукою, яку вибирають зі сполук абсолютних конфігурацій (1R) і (1S), повинно бути зрозумілим, що коли (1 $\alpha$ ) сполука являє собою сполуку конфігурації (1R) (1 $\beta$ ) сполука являє собою інший енантіомер.

Сполука конфігурації (1 $\alpha'$ ), як повинно бути зрозумілим, є сполукою, яку вибирають зі сполук абсолютних конфігурацій (1R) і (1S), повинно бути зрозумілим, що коли (1 $\alpha'$ ) сполука являє собою сполуку конфігурації (1R) (1 $\beta'$ ) сполука являє собою інший енантіомер.

Сполука конфігурації (1RS), як повинно бути зрозумілим, є рацемічною сумішшю двох енантіомерів абсолютних конфігурацій (1R) і (1S).

Приготування 1: (1RS)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-індан-карбонова кислота.



Стадія А: Бензил (1RS)-1-[(трет-бутилоксикарбоніл)аміно]-1-інданкарбоксилат.

До 0,140моль 1-[(трет-бутилоксикарбоніл)аміно]-1-інданкарбонової кислоти додають 750мл диметилформаміду і потім 0,147моль карбонату цезію. Перемішування потім проводять протягом 2 хвилин годин 30 при температурі навколишнього середовища і потім вливають, краплями, протягом 1/2 годин, в 0,145моль бензил броміду, розчиненого в 150мл диметилформаміду, і перемішування проводять протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища.

Мінеральні солі відфільтровують і розчинник випаровують. Залишок повторно розчиняють в етилацетаті і промивають водою. Органічну фазу висушують і потім випаровують з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

ІЧ  $\nu$ : 3284 $\text{cm}^{-1}$ -NH  
1735-1672 $\text{cm}^{-1}$  >C=O

Стадія В: Бензил (1RS)-1-аміно-1-інданкарбоксилат гідрохлорид.

0,471моль сполуки, одержаної на стадії вище, додають до 2 літрів етилацетату. Потік газу водень хлориду пропускають протягом 1 години 15 хвилин, з перемішуванням, і потім перемішування продовжують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища. Очікуваний продукт одержують випаровуванням етилацетату.

ІЧ  $\nu$ : 1741 $\text{cm}^{-1}$  >C=O

Стадія С: Бензил (1RS)-1-[4-(пара-толуолсульфоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксилат.

До 0,235моль сполуки, одержаної на стадії вище, додають 750мл диметилформаміду, 750мл діізопропілетиламіну і 0,235моль N,N-біс(2-хлоретил)пара-толуолсульфонаміду. Нагрівання зі зворотним холодильником проводять протягом 48 годин і потім розчинники випаровують. Залишок розчиняють в етилацетаті і промивають водою. Органічну фазу висушують і випаровують. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи 98/2 суміш метилен хлорид/етилацетат як елюент з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

ІЧ  $\nu$  C=O 1728 $\text{cm}^{-1}$   
асиметричний SO<sub>2</sub> 1348 $\text{cm}^{-1}$   
симетричний SO<sub>2</sub> 1164 $\text{cm}^{-1}$

Стадія D: (1RS)-1-[4-(Пара-толуолсульфоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбонової кислоти.

До 0,181моль сполуки, одержаної на стадії вище, додають 620мл діоксану, і потім 620мл 1N розчину гідроксиду натрію і 360мл води. Нагрівання зі зворотним холодильником проводять протягом 20 годин і потім діоксан випаровують. Нейтралізацію проводять за допомогою додавання 620мл 1N хлористоводневої кислоти, і потім проводять екстрагування метилен хлоридом. Органічну фазу висушують і випаровують. Залишок кристалізують з етилового ефіру і потім відфільтровують з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

ІЧ  $\nu$  OH 1800-3000 $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1706 $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1596 $\text{cm}^{-1}$   
SO<sub>2</sub> 1348-1165 $\text{cm}^{-1}$   
CH... 772-732 $\text{cm}^{-1}$

Стадія Е: (1RS)-1-(1-Піперазиніл)-1-інданкарбонової кислоти дигідробромід.

До 100мл 30% розчину бромисто-водневої кислоти в оцтовій кислоті додають 40мл оцтової кислоти, 12,5ммоль нафталіну і 12,5ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище. Нагрівання зі зворотним холодильником проводять протягом 1 години, з наступним концентруванням. Залишок додають у воду, і водну фазу промивають етилацетатом і потім випаровують. Твердий залишок промивають ацетонітрилом і потім висушують з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

ІЧ  $\nu$  C=O 1740 $\text{cm}^{-1}$

Стадія F: (1RS)-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбонової кислоти.

До 9,26ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище, додають 40мл діоксану і 37мл 1N розчину гідроксиду натрію. До одержаного розчину додають, краплями і при температурі навколишнього середовища, розчин 10,2ммоль ди-трет-бутил ди-карбонату в 100мл діоксану. Перемішування проводять протягом 5 годин і тоді діоксан випаровують. РН доводять до 4-5, використовуючи 1N хлористоводневу кислоту, і проводять насичення хлоридом натрію і екстрагування етилацетатом. Органічну фазу висушують і випаровують з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

ІЧ  $\nu$  OH 2200-2300 $\text{cm}^{-1}$   
C=O 1624-1731 $\text{cm}^{-1}$

Приготування 2: 2-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-2-інданкарбонової кислоти.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана у Приготуванні 1, замінюючи, на Стадії А, 1-[(трет-бутилоксикарбоніл)аміно]-1-інданкарбонової кислоти на 2-[(трет-бутилоксикарбоніл)аміно]-2-інданкарбонової кислоти і бензил бромід на 1-брометан.

Приклад 1: 1-[(1RS)-1-(3,5-дибромбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

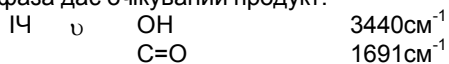
Стадія А: Бензил (1RS)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксилат.

До 63,5ммоль сполуки Приготування 1 додають 550мл диметилформаміду і 66ммоль карбонату цезію; перемішування проводять протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища і потім додають, краплями протягом 1/2 години, розчин 65,7ммоль бензил броміду в 50мл диметилформаміду. Перемішування продовжують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища і розчинник потім випаровують. Залишок виливають в етилацетат; органічну фазу промивають водою, висушують і випаровують з тим, щоб одержати очікуваний продукт у формі безбарвної олії.

Стадія В: (1RS)-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-гідроксиметиліндан.

До 250мл тетрагідрофурану і 63,2ммоль літій алюміній гідриду додають, протягом 1 години 15 хвилин, підтримуючи при цьому температуру реакційної суміші нижче 20°C, розчин 57,5ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище, в 550мл тетрагідрофурану. Після додавання перемішування продовжують протягом 1/2 години при 20°C; гідроліз

потім проводять з 50мл ізопропанолу, з наступними 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Фільтрування проводять і фільтрат випаровують; залишок повторно розчиняють в етилацетаті і промивають водою. Висушена і випарена органічна фаза дає очікуваний продукт.



Стадія С: 4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-[(1RS)-1-(3,5-дибромбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин.

До 30мл диметилформаміду і 5,4ммоль гідриду натрію 95% додають, протягом 10 хвилин, розчин 3,6ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище, в 50мл диметилформаміду. Нагрівання при 50-60°C проводять протягом ½ години і температурі потім дають повернутись до температури навколишнього середовища. 0,36ммоль тетрабутиламоній йодиду потім додають і потім, протягом 10 хвилин, розчин 5,4ммоль 3,5-дибромбензил броміду в 30мл диметилформаміду. Перемішування продовжують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища.

Розчинник випаровують, і залишок потім повторно розчиняють в етилацетаті. Проводять промивання водою і розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушують і випаровують. Продукт очищують хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10) з тим, щоб одержати очікуваний продукт.



Стадія D: 1-[(1RS)-1-(3,5-Дибромбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

До 2,75ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище, розчиненої в 30мл етилацетату, додають 15мл 1N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані. Після перемішування протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища одержаний осад відфільтровують, промивають етилацетатом і потім повторно розчиняють у воді. Після випаровування і висушування одержують очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,60	4,74	5,06	12,82
Знайдено	45,95	4,80	5,12	13,16

Приклад 2: 1-[(1RS)-1-(3,5-Диметилбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана у Прикладі 1, замінюючи 3,5-дибромбензил бромід на Стадії С на 3,5-диметилбензил бромід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	65,24	7,62	6,62	16,75
Знайдено	65,71	7,49	6,53	16,46

Приклад 3: 1-[2-(3,5-Диметилбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: 2-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-2-гідроксиметиліндан.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А і В Прикладу

1, замінюючи сполуку Приготування 1 на Стадії А на сполуку Приготування 2.

Стадія В 1-[2-(3,5-Диметилбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях С і D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А вище, і 3,5-диметилбензил броміду.

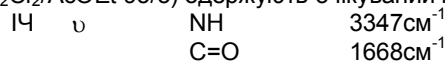
Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	65,24	7,62	6,62	16,75
Знайдено	65,92	7,52	6,64	16,91

Приклад 4: (1RS)-N-(3,5-Дибромбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1RS)-N-(3,5-Дибромбензил)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-інданкарбоксамід.

До 2ммоль сполуки Приготування 1 додають 50мл диметилформаміду, 2ммоль 3,5-дибромбензиламіну, 2ммоль 1-гідроксибензотриазолу і 2ммоль дициклогексилкарбодіаміду. Проводять перемішування протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища і потім випаровування. Залишок потім виливають в етилацетат. Утворену дициклогексилсечовину видаляють фільтруванням; органічну фазу потім промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, з наступним насиченим розчином хлориду натрію. Після висушування, випаровування і очищення хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95/5) одержують очікуваний продукт.



Стадія В: (1RS)-N-(3,5-Дибромбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

До 1,6ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище, розчиненої в 30мл етилацетату, додають 15мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані, і реакційну суміш потім перемішують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища. Одержаний осад відфільтровують і потім повторно розчиняють в 5мл води.

Після випаровування води і висушування одержують очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	44,55	4,61	7,42	12,52
Знайдено	44,92	4,45	7,44	11,54

Приклад 5: N-[3,5-Біс(трифторметил)бензил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-біс(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,44	4,63	7,72	11,88
Знайдено	51,42	4,73	7,71	10,82

Приклад 6: [3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[[2-(1-піперазиніліндан-2-іл)-метил]метанамін тригідрохлорид.

До 3ммоль сполуки Прикладу 5, розчиненої в 80мл тетрагідрофурану, додають, під азотом і протягом 20 хвилин, 30ммоль 2N розчину диметил

сульфіду борану в тетрагідрофурані. Реакційну суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18 годин і згодом повертають до температури навколишнього середовища. 50мл 4N хлористоводневої кислоти потім додають краплями і нагрівання зі зворотним холодильником згодом проводять знову протягом 20 годин, перед випаруванням розчинників, підлогуваючи розчином гідроксиду натрію і екстрагуючи реакційну суміш етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, висушують і потім випаровують. Після очищення хроматографією, перетворення в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту і випаровування, одержують очікуваний продукт після висушування.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	49,69	5,02	7,56	17,22
Знайдено	49,77	5,01	7,38	17,37
Приклад 7:	N-Бензил-N-метил-2-(1-			

піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-бензил-N-метиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,66	6,99	9,95	15,37
Знайдено	63,64	6,71	10,24	15,86
Приклад 8:	1-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-			

Диметилбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують розділенням сполуки Прикладу 2 на хіральній ВЕРХ колонці.

Приклад 9: 1-[(1 $\beta$ )-1-(3,5-Диметилбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт являє собою другий з енантіомерів, одержаних розділенням сполуки Прикладу 2 на хіральній ВЕРХ колонці.

Приклад 10: (1RS)-N-[3,5-Біс(трифторметил)бензил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії А на 3,5-біс(трифторметил)бензиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	50,75	4,63	7,72	13,03
Знайдено	51,08	4,86	7,79	13,45
Приклад 11:	(1RS)-N-Бензил-N-метил-1-(1-			

піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,27	6,86	9,73	17,91
Приклад 12:	1-[2-(Біфеніл-4-			

ілметоксиметил)індин-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і біфеніл-4-ілметил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	68,78	6,84	5,94	15,04
Знайдено	69,38	7,09	5,99	15,03
Приклад 13:	1-[2-(3,5-			

Диметоксибензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-диметоксибензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	60,66	7,08	6,15	15,57
Знайдено	60,96	7,30	6,07	15,71
Приклад 14:	1-[2-(3,5-			

Дихлорбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дихлорбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,33	5,64	6,03	30,55
Знайдено	54,08	5,31	6,12	30,15
Приклад 15:	1-[2-(3,4-			

Дихлорбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,4-дихлорбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,33	5,64	6,03	30,55
Знайдено	53,99	5,46	6,03	29,99
Приклад 16:	1-[2-(3,5-			

Дибромбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дибромбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,60	4,74	5,06	12,82
Знайдено	45,48	4,83	5,03	12,79
Приклад 17:	1-[2-[3,5-			

Біс(трифторметил)бензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-біс(трифторметил)бензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,99	4,93	5,27	13,34
Знайдено	52,48	5,05	5,34	13,12
Приклад 18:	(1RS)-N-Бензил-1-(1-піперазиніл)-			

1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії А на бензиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	61,77	6,66	10,29	17,36
Знайдено	61,63	7,06	10,24	17,38
Приклад 19:	1-[2-(Нафт-2-			

илметоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і нафт-2-илметил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	67,41	6,79	6,29	15,92
Знайдено	66,99	7,18	6,29	15,69

Приклад 20: (1RS)-N-[3,5-

Біс(трифторметил)бензил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метил-3,5-біс(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,62	4,87	7,53	12,70
Знайдено	51,40	4,85	7,48	11,77

Приклад 21: N-(3,5-Дихлорбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дихлорбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,28	8,80	29,71
Знайдено	53,30	5,34	9,00	28,89

Приклад 22: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-1-Фенетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія A: (1RS)-N-[(1S)-1-Фенетил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії A Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і (1S)-1-фенетиламін.

Стадія B: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-1-Фенетил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують розділенням, за допомогою хроматографії на силікагелі, діастереоізомерної суміші, одержаної на Стадії A.

Стадія C: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-1-Фенетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії B, очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії B Прикладу 4.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,69	7,21	9,85	16,54

Приклад 23: (1 $\beta$ )-N-[(1S)-1-Фенетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії B Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, розділених на Стадії B Прикладу 22.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,57	7,08	9,90	16,32

Приклад 24: (1 $\alpha$ )-N-[(1R)-1-Фенетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія A: (1RS)-N-[(1R)-1-Фенетил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії A Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і (1R)-1-фенетиламіну.

Стадія B: (1 $\alpha$ )-N-[(1R)-1-Фенетил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують розділенням, за допомогою хроматографії на силікагелі, діастереоізомерної суміші, одержаної на Стадії A.

Стадія C: (1 $\alpha$ )-N-[(1R)-1-Фенетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії B Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії B.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,69	7,21	9,85	16,54

Приклад 25: (1 $\beta$ )-N-[(1R)-1-Фенетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії B Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, розділених на Стадії B Прикладу 24.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,71	7,25	9,92	16,27

Приклад 26: (1RS)-N-(2-Фенетил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії A на 2-фенетиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,34	7,17	9,83	16,65

Приклад 27: (1RS)-N-(3,4-Дихлорбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії A на 3,4-дихлорбензиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,8	5,28	8,80	29,71
Знайдено	53,26	5,52	8,83	28,98

Приклад 28: 2-(1-Піперазиніл)-N-(3-піридилметил)-2-інданкарбоксамід тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-піридилметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,88	6,10	12,57	23,86
Знайдено	53,94	6,20	12,30	23,76

Приклад 29: 2-(1-Піперазиніл)-N-(2-тієнілметил)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 2-тієнілметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S	%Cl
Підраховано	55,07	6,08	10,14	7,74	17,11
Знайдено	54,96	6,07	10,75	7,53	16,56

Приклад 30: 2-(1-Піперазиніл)-N-[4-(трифторметил)бензил]-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,47	5,50	8,82	14,88
Знайдено	55,13	5,43	8,93	14,98

Приклад 31: N-(2-Фенетил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 2-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	63,42	6,91	10,06	16,63

Приклад 32: N-(1-Нафтилметил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 1-нафтилметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	65,50	6,38	9,17	15,47
Знайдено	65,86	6,52	9,83	14,72

Приклад 33: (1RS)-N-(2,4-Дихлорбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії А на 2,4-дихлорбензиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,28	8,80	29,71
Знайдено	53,69	5,31	8,84	30,27

Приклад 34: (1RS)-1-(1-Піперазиніл)-N-(3-тієнілметил)-1-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії А на 3-тієнілметиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,07	6,08	10,14	7,74
Знайдено	55,68	6,33	10,28	7,62

Приклад 35: (1RS)-1-(1-Піперазиніл)-N-(2-тієнілметил)-1-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії А на 2-тієнілметиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,07	6,08	10,14	7,74
Знайдено	55,73	6,35	10,30	7,76

Приклад 36: (1RS)-N-(3,5-Дихлорбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, замінюючи 3,5-дибромбензиламін на Стадії А на 3,5-дихлорбензиламін.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
--	----	----	----	-----

Підраховано	66,94	6,45	8,67	14,64
Знайдено	66,26	6,41	8,57	14,09

Приклад 37: N-(Біфеніл-4-ілметил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і біфеніл-4-ілметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	66,94	6,45	8,67	14,64
Знайдено	66,26	6,41	8,57	14,09

Приклад 38: N-(3,5-Диметилбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-диметилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	63,50	7,28	10,23	16,19

Приклад 39: N-[(1R)-1-Фенетил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1R)-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,49	7,03	10,44	16,97

Приклад 40: N-[(1S)-1-Фенетил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1S)-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,83	7,10	10,34	16,19

Приклад 41: (1RS)-N-(2-Метоксибензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 2-метоксибензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	60,27	6,67	9,58	16,17
Знайдено	59,71	6,91	9,41	15,88

Приклад 42: (1RS)-N-(3,5-Диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3,5-диметилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,60	7,16	9,63	16,25
Знайдено	62,89	7,53	9,44	16,06

Приклад 43: 2-(1-Піперазиніл)-N-(3-тієнілметил)-2-інданкарбоксамід дигідроклорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-тієнілметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,07	6,08	10,14	7,74
Знайдено	55,34	6,53	9,93	7,96

Приклад 44: N-(3,5-Дифторбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дифторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,76	5,67	9,46	15,96
Знайдено	57,26	5,74	9,45	15,41

Приклад 45: N-(4-Метоксибензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-метоксибензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	60,27	6,67	9,58	16,17
Знайдено	59,45	6,79	10,41	16,36

Приклад 46: N-(4-Бромбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-бромбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,76	5,38	8,62	14,55
Знайдено	52,30	5,36	8,90	13,95

Приклад 47: N-(3-Бромбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-бромбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,76	5,38	8,62	14,55
Знайдено	52,08	5,60	8,84	14,43

Приклад 48: N-(4-Хлорбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-хлорбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,96	5,92	9,49	24,02
Знайдено	57,22	6,03	9,46	24,07

Приклад 49: N-Бензил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	61,77	6,66	10,29	17,36
Знайдено	61,09	6,74	10,24	16,80

Приклад 50: (1RS)-N-(3,5-Дибромбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метил-3,5-дибромбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,54	4,69	7,24	12,22
Знайдено	45,11	4,73	7,14	12,96

Приклад 51: (1RS)-1-[1-(3,5-Біс(трифторметил)бензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3,5-біс(трифторметил)бензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,99	4,93	5,27	13,34
Знайдено	52,31	4,77	5,28	13,54

Приклад 52: 1-[(1RS)-1-(3,5-Дихлорбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3,5-дихлорбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,33	5,64	6,03	30,55
Знайдено	54,97	5,81	6,00	29,88

Приклад 53: 1-[(1RS)-1-(3-(Трифторметил)бензилоксиметил)індан-1-іл]-піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3-(трифторметил)бензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,03	5,87	6,05	15,30
Знайдено	56,75	6,33	5,81	15,16

Приклад 54: 2-(1-Піперазиніл)-N-(2-піридилметил)-2-інданкарбоксамід тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 2-піридилметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,88	6,10	12,57	23,86
Знайдено	52,54	6,13	12,00	23,85

Приклад 55: 2-(1-Піперазиніл)-N-(3-піридилметил)-2-інданкарбоксамід тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-піридилметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,88	6,10	12,57	23,86
Знайдено	53,92	5,94	12,43	24,62

Приклад 56: N-(2-Бромбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 2-бромбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,76	5,38	8,62	14,55
Знайдено	52,54	5,33	8,66	13,77

Приклад 57: N-(4-Фторбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	59,16	6,15	9,86	16,63

Знайдено 58,93 6,04 9,69 16,81  
Приклад 58: N-(4-Метилбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-метилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	62,56	6,92	9,95	16,79
Знайдено	62,15	6,60	9,78	17,06

ППриклад 59: N-(3,5-Дибромбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дибромбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	44,55	4,45	7,42	12,52
Знайдено	44,53	4,76	7,35	12,22

Приклад 60: N-[3,5-Біс(трифторметил)бензил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3,5-біс(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,37	4,94	7,78	9,84
Знайдено	53,21	5,15	7,63	9,78

Приклад 61: 2-(1-Піперазиніл)-N-[4-(трифторметил)бензил]-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 4-(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,47	5,50	8,82	14,88
Знайдено	55,24	5,32	8,62	14,70

Приклад 62: N-(2-Нафтилметил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 2-нафтилметиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	65,50	6,38	9,17	15,47
Знайдено	66,04	6,22	9,00	15,29

Приклад 63: N-(3,5-Дифторбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дифторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,76	5,67	9,46	15,96
Знайдено	56,87	5,81	9,49	15,99

Приклад 64: (1RS)-1-[1-(3-Фтор-5-(трифторметил)бензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3-фтор-5-(трифторметил)бензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,89	5,44	5,82	14,73
Знайдено	54,78	5,58	5,79	14,65

Приклад 65: (1RS)-1-(1-Піперазиніл)-N-[3-(трифторметил)бензил]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3-(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,47	5,50	8,82	14,88
Знайдено	56,07	5,78	8,79	14,73

Приклад 66: (1RS)-1-(1-Піперазиніл)-N-метил-N-[3-(трифторметил)бензил]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метил-3-(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,33	5,76	8,57	14,46
Знайдено	56,10	5,78	8,47	14,72

Приклад 67: N-(3,5-Дихлорбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і M-метил-3,5-дихлорбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,52	5,50	5,68	27,84

Приклад 68: (1RS)-N-(3,5-Дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і I-метил-3,5-дифторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,73	6,19	9,06	15,71

Приклад 69: (1RS)-N-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метил-3-фтор-5-(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,34	5,35	8,27	13,95
Знайдено	53,78	5,68	8,11	14,83

Приклад 70: (1RS)-1-[1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,47	6,08	6,49	16,44
Знайдено	58,36	6,04	6,49	16,30

Приклад 71: N-(3,5-Дибромбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3,5-дибромбензиламіну.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 506,0

Приклад 72: N-[3-(Трифторметил)бензил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3-(трифторметил)бензиламіну.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 418,2

Приклад 73: N-(3,5-Дифторбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3,5-дифторбензиламіну.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 386,2

Приклад 74: N-(3,5-Диметилбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3,5-диметилбензиламіну.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 378,3

Приклад 75: N-Бензил-N-метил-(1-піперазиніл)індан-2-іл]метанамін тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 7.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 336,2

Приклад 76: N-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-фтор-5-(трифторметил)бензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,45	5,10	8,50	14,34
Знайдено	53,55	5,29	8,73	13,74

Приклад 77: N-(3,5-Дифторбензил)-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]-метанамін тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 73.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,95	6,29	8,74	22,12
Знайдено	54,98	6,49	8,51	22,00

Приклад 78: N-3,5-(Диметилбензил)-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]-метанамін тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 74.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 364,3

Приклад 79: N-(3,5-Дихлорбензил)-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]-метанамін тригідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 67.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 404,2

Приклад 80: N-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3-фтор-5-(трифторметил)бензиламіну.

Мас-спектрометрія: ESI:  $[M+H]^+$  m/z 436,2

Приклад 81: N-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензил]-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]метанамін дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 80.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,88	5,91	8,50	14,34
Знайдено	55,50	6,32	7,98	14,47

Приклад 82: N-[3-(Трифторметил)бензил]-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]метанамін дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 72.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,99	6,35	8,82	14,88
Знайдено	57,60	6,70	8,59	14,33

Приклад 83: N-[3,5-Біс(трифторметил)бензил]-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]метанамін дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 60.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,95	5,37	7,72	13,02
Знайдено	52,87	5,80	7,42	12,74

Приклад 84: (1RS)-N-(3,5-Дибромбензил)-N-етил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-етил-3,5-дибромбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	46,49	4,92	7,07	11,93
Знайдено	46,42	5,16	6,96	11,59

Приклад 85: (1RS)-N-(3,5-Дихлорбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метил-3,5-дихлорбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,22	5,61	8,67	29,81

Приклад 86: (1 $\alpha$ )-N-(3,5-Диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: Бензил (1 $\alpha$ )-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксилат.

Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які одержують розділенням на хіра-



льний ВЕРХ колонці сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 1.

Стадія В: (1 $\alpha$ )-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбонова кислота.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії F Приготування 1, починаючи зі сполуки Стадії А вище.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-(3,5-Диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Стадії В вище і 3,5-диметилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	62,93	7,30	9,50	16,40

Приклад 87: (1 $\beta$ )-N-(3,5-Диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\beta$ )-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбонова кислота.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії F Приготування 1, починаючи з другого з енантімерів, розділених на Стадії А Прикладу 86.

Стадія В: (1 $\beta$ )-N-(3,5-Диметилбензил)-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Стадії А вище і 3,5-диметилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	63,46	7,24	9,61	16,77

Приклад 88: N-(3,5-Дибромбензил)-N-метил-[2-(1-піперазиніл)індан-2-іл]-метанамін дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 6, починаючи зі сполуки Прикладу 71.

Мас-спектрометрія: ESI: [M+H]<sup>+</sup> m/z 492,1

Приклад 89: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\alpha$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (RS)-1-(3,5-диметилфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,99	7,38	9,33	15,74
Знайдено	63,16	7,59	9,09	15,93

Приклад 90: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 89.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,99	7,38	9,33	15,74
Знайдено	64,35	7,60	9,39	15,45

Приклад 91: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\beta$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і (RS)-1-(3,5-диметилфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,99	7,38	9,33	15,74
Знайдено	64,49	7,75	9,57	15,33

Приклад 92: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 91.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,99	7,38	9,33	15,74
Знайдено	64,00	7,66	9,31	16,13

Приклад 93: (1RS)-N-(3,5-Диметилбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і N-метил-3,5-диметилбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,99	7,38	9,33	15,75
Знайдено	64,79	7,38	9,57	14,78

Приклад 94: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-2-Гідрокси-1-фенілетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1RS)-N-[(1S)-2-Гідрокси-1-фенілетил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і (S)-2-фенілгліцинолу.

Стадія В: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-2-Гідрокси-1-фенілетил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують розділенням, за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат), діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-2-Гідрокси-1-фенілетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	60,27	6,67	9,58	16,17
Знайдено	59,95	6,43	9,35	16,25

Приклад 95: (1 $\beta$ )-N-[(1S)-Гідрокси-1-фенілетил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 94.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	60,27	6,67	9,58	16,17
Знайдено	59,95	6,64	9,50	16,42

Приклад 96: N-[(1R)-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (R)-1-(3,5-диметилфеніл)етиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,99	7,38	9,33	15,74
Знайдено	64,34	7,04	9,45	16,22

Приклад 97: N-[[2-(1-Піперазиніл)індан-2-іл]метил]-3,5-біс(трифторметил)-бензамід дигідрохлорид.

Стадія А: 2-Азидометил-2-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-2-індан.

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 3, з дифенілфосфорил азидом (DPPA) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU), відповідно до методики, яка описується в [J. Org Chem. 1993, 58, 5886-5888], і потім очищенням хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат 98/2).

ІЧ: N<sub>3</sub>:2095cm<sup>-1</sup> CO:1692cm<sup>-1</sup>

Стадія В: 2-Амінометил-2-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-2-індан.

2,35ммоль сполуки, одержаної на Стадії А вище, розчиняють в 80мл тетрагідрофурану, потім

додають 2,59ммоль трифенілфосфіну і перемішування проводять протягом ¼ години. Потім додають 10мл води і перемішування продовжують протягом 24 годин. Після випарування розчинників, продукцію очищують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол/аміак 85/15/1) з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія С: N-[[2-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]індан-2-іл]метил]-3,5-біс(трифторметил)бензамід

2ммоль аміну, який одержують на Стадії В вище, розчиняють в 15мл тетрагідрофурану, потім проводять охолодження до 0°C, і розчин 2ммоль 3,5-біс(трифторметил)бензоїл хлориду в 5мл тетрагідрофурану додають краплями. Перемішування потім проводять протягом 1 години, розчинник випаровують і залишок повторно розчиняють в метиленхлориді і промивають послідовно розчином бікарбонату натрію, 10% розчином лимонної кислоти і потім водою. Після випаровування і хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат 98/2), відновлюють очікуваний продукт.

Стадія D: N-[[2-(1-Піперазиніл)індан-2-іл]метил]-3,5-біс(трифторметил)-бензамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	50,75	4,63	7,72	13,03
Знайдено	51,52	4,84	7,72	12,72

Приклад 98: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1 $\alpha$ )-1-(3,5-дибромфеніл)етиламіну.

Точка плавлення: 178-180°C.

Приклад 99: N-[(1S)-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (S)-1-(3,5-диметилфеніл)етиламіну.

Точка плавлення: 175°C.

Приклад 100: Етил N-[(1 $\beta$ )-4-(3,5-Дибромфеніл)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1 $\beta$ )-1-(3,5-дибромфеніл)етиламіну.

Точка плавлення: 192-194°C.

Приклад 101: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: ((1 $\alpha'$ )-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етиламін.

(1RS)-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етиламін перетворюють в сіль, використовуючи (L)-винну кислоту, суміш діастереоізомерів, яку таким чином одержують, розділяють і потім проводять повторне перетворення в основу на кожному з двох діасте-

реоізомерів. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином одержують.

Стадія В: (1RS)-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і сполуки, одержаної на Стадії А вище.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують розділенням, за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат), діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії В.

Стадія D: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,62	4,87	7,53	12,70
Знайдено	52,46	5,10	7,50	12,06

Приклад 102: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 101.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,62	4,87	7,53	12,70
Знайдено	51,97	5,00	7,38	11,79

Приклад 103: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид

Стадія А: (1 $\beta'$ )-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етиламін.

Очікуваний продукт являє собою другий з енантіомерів, які одержують на Стадії А Прикладу 101.

Стадія В: (1RS)-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і сполуки, одержаної на Стадії А вище.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують розділенням, за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат), діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії В.

Стадія D: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,62	4,87	7,53	12,70
Знайдено	51,05	4,68	7,24	12,25

Приклад 104: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії С Прикладу 103.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,62	4,87	7,53	12,70
Знайдено	52,43	5,16	7,52	11,94

Приклад 105: 1-[(1RS)-1-(3-Бром-5-фторбензилоксиметил)індан-1-іл]-піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3-бром-5-фторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,24	5,32	5,69	14,40
Знайдено	51,96	5,28	5,56	14,36

Приклад 106: 1-[(1RS)-1-(3-Хлор-5-фторбензилоксиметил)індан-1-іл]-піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 1 і 3-хлор-5-фторбензил броміду.

Мас-спектрометрія: ESI (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN): [M+H]<sup>+</sup> m/z 375,2 Th

Приклад 107: 1-[2-(3,5-Дифторбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,47	6,08	6,49	16,44
Знайдено	58,49	6,07	6,47	17,04

Приклад 108: N-[(1S)-1-(3,5-Диметилфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазин-іл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-[(1S)-1-(3,5-диметилфеніл)етил]-N-метиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	64,65	7,60	9,05	15,27
Знайдено	64,66	7,66	9,29	15,18

Приклад 109: N-(1R)-4-(3,5-Диметилфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазин-іл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки При-

готування 2 і N-[(1R)-1-(3,5-диметилфеніл)етил]-N-метиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	64,65	7,60	9,05	15,27
Знайдено	64,66	7,66	9,29	15,18

Приклад 110: 1-[2-(3-Бром-5-фторбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин, дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-бром-5-фторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,24	5,32	5,69	14,40
Знайдено	51,37	5,33	5,67	14,72

Приклад 111: N-[(1R)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1R)-1-(3,5-дихлорфеніл)етиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,58	5,55	8,45	28,63

Приклад 112: 1-[2-(3-Фтор-5-(трифторметил)бензилоксиметил)індан-2-іл]-піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-фтор-5-(трифторметил)бензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,89	5,44	5,82	14,73
Знайдено	55,40	5,53	5,69	14,90

Приклад 113: N-[(1S)-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1S)-1-[3,5-біс(трифторметил)-феніл]етил аміну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	51,62	4,87	7,53	12,70
Знайдено	51,10	4,77	7,22	12,30

Приклад 114: 1-[2-(3-Хлор-5-фторбензилоксиметил)індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 1, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-хлор-5-фторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,33	5,85	6,26	23,75
Знайдено	56,40	6,00	6,25	23,67

Приклад 115: (1 $\alpha$ )-N-(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\alpha'$ )-1-[3,5-Дибромфеніл]етиламін.

(1RS)-1-[3,5-Дибромфеніл]етиламін перетворюють в сіль, використовуючи (L)-винну кислоту, одержану таким чином суміш діастереоізомерів розділяють і потім повторно перетворення в осно-

ву проводять на кожному з двох діастереоізомерів. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином одержують.

Стадія В: (1RS)-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи з Приготування 1 і сполуки, одержаної на Стадії А вище.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують розділенням, за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат), діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії В.

Стадія D: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,54	4,69	7,24	12,22
Знайдено	45,94	4,77	7,02	11,32

Приклад 116: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії С Прикладу 115.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,54	4,69	7,24	12,22
Знайдено	45,58	4,80	6,98	11,64

Приклад 117: (1 $\alpha$ )-N-(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\beta'$ )-1-[3,5-Дибромфеніл]етиламін.

Очікуваний продукт являє собою другий з енантіомерів, які одержують на Стадії А Прикладу 115.

Стадія В: (1RS)-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 1 і сполуки, одержаної на Стадії А вище.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відокремленням, за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат), діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії В.

Стадія D: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,54	4,69	7,24	12,22
Знайдено	45,70	4,76	7,06	11,08

Приклад 118: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії С Прикладу 117.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	45,54	4,69	7,24	12,22
Знайдено	45,53	4,56	7,10	12,08

Приклад 119: N-[(1α)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: N-[(1RS)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-1-(3,5-дихлорфеніл)етиламіну.

Стадія В: N-[(1α)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Сполуку, одержану на стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральній фазі, рацемічної сполуки, одержаної на стадії вище.

Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, розділених таким чином.

Стадія С: N-[(1α)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують перетворенням сполуки, одержаної на Стадії А вище, в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,67	5,78	8,32	14,03
Знайдено	54,73	5,88	8,26	13,89

Приклад 120: N-[(1β)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 119, перетворюють в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,67	5,78	8,32	14,03
Знайдено	54,95	5,96	8,15	13,41

Приклад 121: N-[(1α)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: N-[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 1-(3,5-дифторфеніл)етиламіну.

Стадія В: Етил N-[(1α)-1-(3,5-Дифторфеніл)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральній фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище.

Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: N-[(1α)-1-(3,5-Дифторфеніл)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують перетворенням сполуки, одержаної на Стадії вище, в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,87	5,86	9,08	15,47

Приклад 122: N-[(1β)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 121, перетворюють в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	58,30	5,88	9,14	15,61

Приклад 123: (1α)-N-[(1RS)-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (RS)-N-метил-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил аміну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,46	5,11	7,34	12,39
Знайдено	52,16	5,37	6,93	11,94

Приклад 124: (1β)-N-[(1RS)-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і (RS)-N-метил-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,46	5,11	7,34	12,39
Знайдено	52,99	5,15	7,20	12,21

Приклад 125: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (RS)-1-(3,5-дифторфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія C: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,22	6,30	8,85	15,62

Приклад 126: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 125.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,15	6,31	8,84	15,38

Приклад 127: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія A: (1 $\beta$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і (RS)-1-(3,5-дифторфеніл)етиламіну.

Стадія B: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія C: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,38	6,36	8,88	15,69

Приклад 128: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 127.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,38	6,33	8,87	15,34

Приклад 129: N-(3-Хлор-5-фторбензил)-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і 3-хлор-5-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

%C	%H	%N	%Cl
----	----	----	-----

Підраховано	54,74	5,47	9,12	15,39
Знайдено	55,24	5,61	9,06	15,29

Приклад 130: N-[(1S)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1S)-1-[3,5-дихлорфеніл]етиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,53	5,59	8,52	28,80

Приклад 131: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія A: (1 $\alpha$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (RS)-1-(3,5-дихлорфеніл)етиламіну.

Стадія B: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія C: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,21	5,69	8,04	28,87

Приклад 132: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 131.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,26	5,40	8,04	28,03

Приклад 133: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія A: (1 $\beta$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і (RS)-1-(3,5-дихлорфеніл)етиламіну.

Стадія B: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

тан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,00	5,54	8,08	28,19

Приклад 134: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 133.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	53,80	5,62	7,93	27,54

Приклад 135: N-(3-Хлор-5-фторбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-3-хлор-5-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,65	5,73	8,85	22,40
Знайдено	55,54	5,95	8,81	22,55

Приклад 136: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: N-[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-1-(3,5-дифторфеніл)етиламіну.

Стадія В: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральній фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують перетворенням сполуки, одержаної на Стадії вище, в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,48	6,19	8,89	15,01
Знайдено	57,93	6,09	8,62	15,18

Приклад 137: N-[(1 $\beta$ )-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 136, перетворюють в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,48	6,19	8,89	15,01
Знайдено	57,83	6,35	8,64	15,56

Приклад 138: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)інданкарбоксамід дигідрохлорид

Стадія А: (1 $\alpha$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86, і (RS)-N-метил-1-(3,5-дибромфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	46,49	4,92	7,07	11,93
Знайдено	46,62	5,05	6,78	11,01

Приклад 139: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 138.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	46,49	4,92	7,07	11,93
Знайдено	46,14	5,05	6,65	11,14

Приклад 140: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: N-[(1RS)-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-етиламіну.

Стадія В: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Біс(трифторметил)феніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральній фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: N-[(1 $\alpha$ )-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують перетворенням сполуки, одержаної на Стадії вище, в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,46	5,11	7,34	12,39
Знайдено	53,00	5,39	7,20	12,03

Приклад 141: N-[(1 $\beta$ )-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Другий з енантиомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 140, перетворюють в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,03	5,27	7,84	6,61
Знайдено	56,54	5,44	7,66	6,49

Приклад 142: N-[(1R)-1-Фенілетил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1R)-N-метил-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	63,25	7,34	9,35	16,78

Приклад 143: N-[(1S)-1-Фенілетил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і (1S)-N-метил-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,60	7,16	9,63	16,25
Знайдено	6,81	7,29	9,48	16,72

Приклад 144: (1 $\alpha$ )-N-[(1S)-1-Фенілетил]-N-метил-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (1S)-N-метил-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	62,68	7,29	9,25	16,04

Приклад 145: (1 $\beta$ )-N-[(1S)-1-Фенілетил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87, і (1S)-N-метил-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	63,51	7,54	9,47	16,06

Приклад 146: (1 $\beta$ )-N-[(1R)-1-Фенілетил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87, і (1R)-N-метил-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	63,63	7,67	9,68	15,51

Приклад 147: (1 $\alpha$ )-N-[(1R)-1-Фенілетил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86, і (1R)-N-метил-1-фенетиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,30	7,16	9,63	16,25
Знайдено	62,87	7,16	9,06	15,95

Приклад 148: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: N-[(1RS)-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-1-(3,5-дибромфеніл)етил аміну.

Стадія В: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-Метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральной фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний продукт являє собою перший з енантиомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: N-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують перетворенням сполуки, одержаної на Стадії вище, в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту.

Мас-спектрометрія: [M+H]<sup>+</sup>=519,1

Приклад 149: N-[(1 $\beta$ )-1-(3,5-Дибромфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Другий з енантиомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 148, перетворюють в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	46,49	4,92	7,07	11,93
Знайдено	46,99	4,85	6,90	11,28

Приклад 150: (RS)-1-{2-[1-(3,5-Диметилфеніл)етокси]метил}індан-2-іл]-піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: трет-Бутил (RS)-4-(2-[(3,5-диметилбензоїл)окси]метил)індан-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

До 4,8г сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 3, і 2,16г 3,5-диметил-бензойної кислоти, розчиненої в 10мл метиленхлориду, додають, при 0°C, 2,76г 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду і 150мг диметиламінопіридину. Після перемішування протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища розчинник випаровують, залишок повторно розчиняють в етилацетаті, і потім органічну фазу



промивають водою, висушують і випаровують. Залишок, який одержують, очищують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат 92,5/7,5) з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Точка плавлення: 139°C.

Стадія В: трет-Бутил 4-[2-((1-(3,5-диметилфеніл)вініл)окси)метил]індан-2-іл]-1-піперазинкарбоксилат

До 4,55г продукту, який одержують на Стадії вище, розчиненого в 40мл тетрагідрофурану, додають 19,4мл розчин 1М диметилтитаноцену в толуолі. Суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником під азотом. Після перемішування протягом 6 годин при нагріванні зі зворотним холодильником, додають наступні 9,7мл розчину титаноцену і нагрівання зі зворотним холодильником продовжують протягом 18 годин. Після повернення до температури навколишнього середовища, додають 300мл пентану і суміш фільтрують. Фільтрат випаровують і залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат 90/10) з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Точка плавлення: 128°C.

Стадія С: трет-Бутил (RS)-4-(2-((1-(3,5-диметилфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

До 1,6г продукту, який одержують на Стадії вище, розчиненого в 40мл толуолу і 20мл безводного етанолу, додають, після дегазування, 165мг (5% молярний) трис(трифенілфосфін)родій хлориду. Суміш потім гідрогенізують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища і атмосферному тиску. Після випарування розчинників і хроматографування на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат 80/20), одержують очікуваний продукт.

IR: >=CO 1688cm<sup>-1</sup>

Стадія D: (RS)-1-[2-((1-(3,5-диметилфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазиндигідрохлорид

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	65,90	7,83	6,40	16,21
Знайдено	66,36	8,34	6,43	15,98

Приклад 151: 1-[2-((1(α)-1-(3,5-дихлорфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазиндигідрохлорид.

Стадія А: трет-Бутил (RS)-4-(2-((1-(3,5-дихлорфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, замінюючи 3,5-диметилбензойну кислоту на Стадії А на 3,5-дихлорбензойну кислоту.

Стадія В: трет-Бутил 4-(2-((1(α)-1-(3,5-дихлорфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральної фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний

продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: 1-[2-(((1α)-1-(3,5-дихлорфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазиндигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,25	5,90	5,86	29,65
Знайдено	55,17	6,29	5,65	28,95

Приклад 152: 1-[2-(((1β)-1-(3,5-дихлорфеніл)етокси)метил]індан-2-іл)-1-піперазиндигідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 151, піддають реакції з хлористоводневою кислотою, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,25	5,90	5,86	29,65
Знайдено	55,63	6,24	5,65	29,48

Приклад 153: 1-[(1α)-1-(((1α')-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил]індан-1-іл)-1-піперазиндигідрохлорид.

Стадія А: (1α)-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-гідроксиметиліндан.

Очікуваний продукт є першим з енантіомерів, які одержують розділенням на хіральній ВЕРХ колонці сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 1.

Стадія В: трет-Бутил 4-((1α)-1-(((1RS)-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)-метил]індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і 3,5-дифтор-бензойної кислоти.

Стадія С: трет-Бутил 4-((1α)-1-(((1α')-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил]індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють хроматографією на силікагелі. Очікуваний продукт являє собою перший з діастереоізомерів, які таким чином розділяють.

Стадія D: 1-[(1α)-1-(((1α')-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил]індан-1-іл)-1-піперазиндигідрохлорид

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	59,33	6,34	6,29	15,92
Знайдено	60,09	6,38	5,88	16,00

Приклад 154: 1-[(1α)-1-(((1β')-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил]індан-1-іл)-1-піперазиндигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії С Прикладу 153, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	59,33	6,34	6,29	15,92
Знайдено	58,86	6,18	6,05	15,85

Приклад 155: 1-((1 $\beta$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил)індан-1-іл)піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\beta$ )-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-гідроксиметиліндан.

Очікуваний продукт являє собою другий з енантіомерів, які одержують розділенням на хіральній ВЕРХ колонці сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 1.

Стадія В: трет-Бутил 4-((1 $\beta$ )-1-((1RS)-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил)індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище і 3,5-дифторбензойної кислоти.

Стадія С: трет-Бутил 4-((1 $\beta$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил)індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють хроматографією на силікагелі. Очікуваний продукт являє собою перший з діастереоізомерів, які таким чином розділяють.

Стадія D: 1-((1 $\beta$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил)індан-1-іл)-піперазин дигідрохлорид

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	59,33	6,34	6,29	15,92
Знайдено	58,91	6,38	6,12	16,07

Приклад 156: 1-((1 $\beta$ )-1-((1 $\beta'$ )-1-(3,5-дифторфеніл)етокси)метил)індан-1-іл) піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії С Прикладу 155, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	59,33	6,34	6,29	15,92
Знайдено	59,58	6,41	5,93	15,94

Приклад 157: 1-{2-(((1 $\alpha$ )-1-(3,5-дибромфеніл)етокси)метил)індан-2-іл)-піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: трет-Бутил (RS)-4-(2-((1-(3,5-дибромфеніл)етокси)метил)індан-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, замінюючи 3,5-диметилбеюойну кислоту на Стадії А на 3,5-дибромбензойну кислоту.

Стадія В: трет-Бутил 4-(2-(((1 $\alpha$ )-1-(3,5-дибромфеніл)етокси)метил)індан-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральній фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: 1-{2-(((1 $\alpha$ )-1-(3,5-дибромфеніл)етокси)метил)індан-2-іл)піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	46,59	4,98	4,94	12,50
Знайдено	47,21	4,73	4,95	12,54

Приклад 158: 1-{2-(((1 $\beta$ )-1-(3,5-дибромфеніл)етокси)метил)індан-2-іл)-піперазин дигідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 157, піддають реакції з хлористоводневою кислотою з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	46,59	4,98	4,94	12,50
Знайдено	46,73	4,70	4,95	12,70

Приклад 159: 1-((1 $\alpha$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)-метил)індан-1-іл)піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: трет-Бутил 4-((1 $\alpha$ )-1-((1RS)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)метил)індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 153 і 3,5-біс(трифторметил)бензойної кислоти.

Стадія В: трет-Бутил 4-((1 $\alpha$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)-метил)індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють хроматографією на силікагелі. Очікуваний продукт являє собою перший з діастереоізомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: 1-((1 $\alpha$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)метил)індан-1-іл)піперазин дигідрохлорид

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,17	5,14	13,00
Знайдено	52,93	5,38	5,00	13,11

Приклад 160: 1-((1 $\alpha$ )-1-(((1 $\beta'$ )-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)-метил)індан-1-іл)піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 159, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,17	5,14	13,00
Знайдено	53,35	5,16	5,09	12,63

Приклад 161: 1-((1 $\beta$ )-1-(((1 $\alpha'$ )-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)-метил)індан-1-іл)піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: трет-Бутил 4-((1 $\beta$ )-1-((1RS)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси)-метил)індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А

Прикладу 155 і 3,5-біс(трифторметил)бензойної кислоти.

Стадія В: трет-Бутил 4-((1β)-1-[(1α')-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси]-метил]індан-1-іл)-1-піперазинкарбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють хроматографією на силікагелі. Очікуваний продукт являє собою перший з діастереоізомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: 1-[(1β)-1-[(1α')-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етокси)метил]індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,17	5,14	13,00
Знайдено	52,96	5,19	4,91	12,76

Приклад 162: 1-[(1β)-1-[(1α')-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етокси)-метил]індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 161 з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,17	5,14	13,00
Знайдено	53,37	5,18	4,94	12,78

Приклад 163: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (RS)-N-метил-1-(3,5-дифторфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Мас-спектрометрія ESI/FIA/HR і MS/MS: [M+H]<sup>+</sup>=400.

Приклад 164: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 163.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,48	6,19	8,89	15,01
Знайдено	57,89	5,96	8,43	15,40

Приклад 165: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і (RS)-N-метил-1-(3,5-дифторфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,48	6,19	8,89	15,01
Знайдено	58,31	5,95	8,40	14,17

Приклад 166: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Дифторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 165.

Мас-спектрометрія ESI/FIA/HR і MS/MS: [M+H]<sup>+</sup>=400.

Приклад 167: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і (RS)-N-метил-1-(3,5-дихлорфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,67	5,78	8,32	14,03
Знайдено	55,18	5,79	8,06	12,57

Приклад 168: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 167.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	54,67	5,78	8,32	14,03
Знайдено	53,93	5,78	7,90	14,03

Приклад 169: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\beta$ )-N-[(1RS)-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87, і (RS)-N-метил-1-(3,5-дихлорфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографію на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Мас-спектрометрія ESI/FIA/HR і MS/MS: [M+H]<sup>+</sup>=432.

Приклад 170: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3,5-Дихлорфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 169.

Мас-спектрометрія ESI/FIA/HR і MS/MS: [M+H]<sup>+</sup>=432.

Приклад 171: 1-{2-[[[(1RS)-1-(3,5-Дифторфеніл)етокси]метил]індан-2-іл]-піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 150, замінюючи 3,5-диметилбензойну кислоту на Стадії А на 3,5-дифторбензойну кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	59,33	6,34	6,29	15,92
Знайдено	59,46	6,61	6,15	15,40

Приклад 172: 1-{2-[[[(1RS)-1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]етокси]метил]індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 150, замінюючи 3,5-диметилбензойну кислоту на Стадії А на 3,5-біс(трифторметил)бензойну кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,85	5,17	5,14	13,00
Знайдено	52,82	5,14	5,05	12,77

Приклад 173: 1-{2-[[[(1 $\alpha$ )-1-Фенілетокси]метил]індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: трет-Бутил (RS)-4-(2-[[1-фенілетокси]метил]індан-2-іл)-1-піперазин-карбоксилат

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях А-С Прикладу 150, замінюючи 3,5-диметилбензойну кислоту на Стадії А на бензойну кислоту.

Стадія В: трет-Бутил 4-(2-[[[(1 $\alpha$ )-1-фенілетокси]метил]індан-2-іл]-1-піперазин-карбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральній фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: 1-{2-[[[(1 $\alpha$ )-1-Фенілетокси]метил]індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують реакцією сполуки, одержаної на Стадії вище, з хлористоводневою кислотою.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	64,54	7,39	6,84	17,32
Знайдено	60,57	6,80	5,99	17,32

Приклад 174: 1-{2-[[[(1 $\beta$ )-1-Фенілетокси]метил]індан-2-іл]піперазин дигідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 173, піддають реакції з хлористоводневою кислотою, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	64,54	7,39	6,84	17,32
Знайдено	64,96	6,97	6,43	16,82

Приклад 175: 1-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\alpha$ )-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-гідроксиметиліндан.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 86.

Стадія В: 1-[(1 $\alpha$ )-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях С і D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,47	6,08	6,49	16,44
Знайдено	58,67	6,17	6,27	16,52
Приклад 176:	1-[(1β)-1-(3,5-			

Дифторбензилоксиметил]індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Стадія А: (1 β)-1 -[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1 -піперазиніл]-1 -гідроксиметил-індан.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 1, починаючи з другого з енантіомерів, які розділяють на Стадії А Прикладу 86.

Стадія В: 1-[(1β)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил]індан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях С і D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,47	6,08	6,49	16,44
Знайдено	58,37	6,24	6,17	16,40

Приклад 177: (1α)-N-(3,5-Дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86, і N-метил-3,5-дифторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	57,21	5,99	8,36	15,47

Приклад 178: (1β)-N-(3,5-Дифторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і N-метил-3,5-дифторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	57,65	5,94	9,17	15,47
Знайдено	58,14	6,16	8,84	14,96

Приклад 179: (1α)-N-(3,5-Дихлорбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86 і N-метил-3,5-дихлорбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	53,17	6,03	8,18	29,05

Приклад 180: (1β3)-N-(3,5-Дихлорбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87, і N-метил-3,5-дифторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

%C	%H	%N	%Cl
----	----	----	-----

Підраховано	53,79	5,54	8,55	28,87
Знайдено	54,00	5,49	8,07	29,08

Приклад 181: (1α)-N-(3-Хлор-5-фторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86, і N-метил-3-хлор-5-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,65	5,73	8,85	22,40
Знайдено	55,21	6,19	8,46	22,33

Приклад 182: (1β)-N-(3-Хлор-5-фторбензил)-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87, і N-метил-3-хлор-5-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,65	5,73	8,85	22,40
Знайдено	55,10	6,11	8,45	22,08

Приклад 183: N-[(1α)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Стадія А: N-[(1RS)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-метил-1-(3-хлор-5-фторфеніл)етиламіну.

Стадія В: N-[(1α)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід

Сполуку, одержану на Стадії вище, розділяють ВЕРХ хроматографією, на хіральной фазі, рацемічної сполуки, одержаної на Стадії вище. Очікуваний продукт являє собою перший з енантіомерів, які таким чином розділяють.

Стадія С: N-[(1α)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують перетворенням сполуки, одержаної на Стадії вище, в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,70	6,10	8,93	18,83
Знайдено	58,82	6,22	8,81	18,73

Приклад 184: N-[(1β)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамідгідрохлорид.

Другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 183, перетворюють в сіль, використовуючи хлористоводневу кислоту, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	58,70	6,10	8,93	18,83
Знайдено	59,03	6,23	8,78	19,38

Приклад 185: (1α)-N-[(1α')-1-(3-Хлор-5-фторфешл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\alpha$ )-N-[(1RS)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В Прикладу 86, і (RS)-N-метил-1-(3-хлор-5-фторфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,51	5,98	8,60	21,76
Знайдено	57,14	6,01	8,47	20,75

Приклад 186: (1 $\alpha$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 185.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,51	5,98	8,60	21,76
Знайдено	57,38	5,83	8,51	20,89

Приклад 187: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Стадія А: (1 $\beta$ )-N-[(1RS)-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії А Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А Прикладу 87 і (RS)-N-метил-1-(3-хлор-5-фторфеніл)етиламіну.

Стадія В: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-1-інданкарбоксамід.

Очікуваний продукт одержують хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилацетат) діастереоізомерної суміші, яку одержують на Стадії А.

Стадія С: (1 $\beta$ )-N-[(1 $\alpha'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В вище.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,51	5,98	8,60	21,76
Знайдено	57,05	5,98	8,39	21,05
Приклад 188:	(1 $\beta$ )-N-[(1 $\beta'$ )-1-(3-Хлор-5-фторфеніл)етил]-N-метил-1-(1-піперазиніл)-1-інданкарбоксамід дигідрохлорид.			

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадії В Прикладу 4, починаючи з другого з діастереоізомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 187.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	56,51	5,98	8,60	21,76
Знайдено	57,15	6,02	8,38	21,14

Приклад 189: N-[3-Хлор-5-фторбензил]-N-метил-5,6-дифтор-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Стадія А: 4,5-Дифторфталева кислота.

35г (0,161моль) 4,5-дихлорфталевого ангідриду, 32,7г фториду калію і 140мл сульфонату вмішують в автоклав. Реакційну суміш потім нагрівають при 180°C протягом 24 годин і потім, після повернення до температури навколишнього середовища, виливають в 500мл 1N розчин гідроксиду натрію і промивають 3 рази ефіром. Водну фазу окислюють до pH=1, використовуючи хлористоводневу кислоту і потім екстрагують ефіром. Ефірну фазу промивають водою, висушують і випаровують, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія В: (4,5-Дифтор-2-гідроксиметилфеніл)метанол.

До розчину 0,198моль боргидриду натрію в 150мл тетрагідрофурану додають, протягом 20 хвилин і підтримання температури при 20°C, розчин 8,25ммоль сполуки, одержаної на Стадії вище, в 150мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища, додають, протягом 30 хвилин і підтримання температури при 20°C, розчин 8,25ммоль йоду в 150мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш охолоджують, використовуючи льодяну водну баню і потім краплями додають 45мл 3N хлористоводневої кислоти. Після перемішування протягом наступних 30 хвилин, додають етиловий ефір. Нерозчинні частинки, які утворюються, відфільтровують. Ефір і тетрагідрофуран потім випаровують, додають етиловий ефір і потім розчин, який одержують, промивають розчином 1N тіосульфату натрію, 3N розчином гідроксиду натрію і потім водою, щоб дати, після висушування і випаровування, очікуваний продукт.

Стадія С: 1,2-Біс-бромметил-4,5-дифторбензол.

До 0,195моль сполуки, одержаної на Стадії вище, в 1,25 літрах ефіру додають, краплями, протягом 1 години 30 хвилин, розчин 0,916моль триброміду фосфору в 300мл ефіру. Реакційну суміш потім перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища; згодом її виливають в 1 літр льодяної води і розділяють. Органічну фазу потім промивають 1N розчином гідроксиду натрію і потім водою і нарешті насиченим розчином хлориду натрію перед висушуванням і концентруванням, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія D: 2-(Бензгідріліден-аміно)-5,6-дифторіндан-2-карбонової кислоти етиловий ефір.

До 0,374моль гідриду натрію 95% в 160мл тетрагідрофурану додають, протягом 40 хвилин і підтримувати температури реакційної суміші нижче 5°C, розчин 0,17моль сполуки, одержаної на Стадії вище, і 0,17моль (бензгідріліден-аміно)оцтової кислоти етилового ефіру в 300мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш фільтрують і концентрують, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія E: Етил 2-аміно-5,6-дифтор-2-інданкарбоксилат гідрохлорид.

До 0,17моль сполуки, одержаної на Стадії вище, розчиненої в 500мл діоксану, додають 510мл 1N хлористоводневої кислоти, і потім реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Діоксан потім випаровують; одержаний залишок згодом затверджують, перемішуючи з 1,5 літрами ефіру, і відфільтровують, промивають і потім висушують, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія F: 2-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дифтор-2-інданкарбонова кислота.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях C-F Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія G: N-[3-Хлор-5-фторбензил]-N-метил-5,6-дифтор-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і N-метил-3-хлор-5-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	55,71	5,10	8,86	14,95
Знайдено	55,85	5,43	9,03	15,61

Приклад 190: N-(3-Хлор-5-фторбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2,3-дигідро-1Н-циклопента[b]нафтален-2-карбоксамід гідрохлорид

Стадія A: 2,3-Біс(бромметил)нафталін.

До 0,454моль 2,3-диметил-нафталіну в 710мл тетрахлориду вуглецю додають 0,953моль N-бромсукцинімиду і 45,4ммоль 2,2'-азобісізобутиронітрилу. Реакційну суміш потім нагрівають при 65°C протягом 4 годин і згодом концентрують і очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт циклогексану і дихлорметану (циклогексан/дихлорметан: 70/30 до 0/100) як елюент, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія B: Етил 2-аміно-2,3-дигідро-1Н-циклопента[b]нафталін-2-карбоксилат гідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях D-E Прикладу 189, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія C: 2-[4-(трет-Бутоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-2,3-дигідро-1Н-циклопента[b]-нафталін-2-карбонова кислота

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях C-F Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія D: N-(3-Хлор-5-фторбензил)-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2,3-дигідро-1Н-

циклопента[b]нафталін-2-карбоксамід гідрохлорид  
Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і N-метил-3-хлор-5-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	63,94	5,78	8,60	7,26
Знайдено	63,56	5,58	8,23	8,15

Приклад 191: N-[3-Хлор-5-фторбензил]-N-метил-5,6-дихлор-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Стадія A: 4,5-Дихлорфталева кислота.

Очікуваний продукт одержують розкриттям циклу 4,5-дихлорфталевого ангідриду, використовуючи оцтовий ангідрид.

Стадія B: Етил 2-аміно-5,6-дихлор-2-інданкарбоксилат гідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях B-E Прикладу 189, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія C: 2-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дихлор-2-інданкарбонова кислота.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях C-F Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія D: N-[3-Хлор-5-фторбензил]-N-метил-5,6-дихлор-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід гідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і N-метил-3-хлор-3-фторбензиламіну.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	52,09	4,77	8,28	27,96
Знайдено	52,77	4,65	8,21	28,83

Приклад 192: 1-[(1α)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Стадія A: 3-(3,4-Дифторфеніл)пропіоніл хлорид

До 0,27моль 3,4-дифторкоричної кислоти, розчиненої в дихлоретані, додають 20 крапель диметилформаміду і 100мл тіоніл хлориду.

Суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 5 годин, і згодом випаровують досуха і висушують, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія B: 5,6-Дифтор-1-інданон

До 58г кислотного хлориду, одержаного на Стадії вище, розчиненого в дихлоретані, додають, при 0°C, протягом 10 хвилин і трьома порціями, 51,3г хлориду алюмінію. Після перемішування при 0°C протягом 40 хвилин, розчин виливають в 600мл льодяної 1N хлористоводневої кислоти.

Суміш потім розділяють, промивають двічі 1N розчином гідроксиду натрію і потім і розсолем пе-

ред висушуванням, фільтруванням, випаровуванням і висушуванням, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія С: (1R)-1-Аміно-5,6-дифтор-1-інданкарбонова кислота

До 0,27моль сполуки, одержаної на Стадії вище, в 650мл етанолу і 50мл води додають 113,6г карбонату амонію і потім 35,8г ціаніду калію. Реакційну суміш потім нагрівають при 120°C під тиском протягом 3 годин (тиск зростає до 20бар). Після охолодження, розчинники випаровують і залишок додають у воду. Нерозчинний матеріал відфільтровують і висушують. Гідантоїн, який таким чином одержують, нагрівають в автоклаві протягом 9 годин при 120°C в 1,4 літрів води, у присутності 0,17моль гідроксиду барію. Після охолодження суміш фільтрують; додають тонкоподрібнений сухий лід (твердий діоксид вуглецю) до фільтрату, щоб довести до рН 7. Суміш фільтрують, і потім фільтрат випаровують досуха, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія D: (1R)-1-[(трет-Бутилоксикарбоніл)аміно]-5,6-дифтор-1-інданкарбонова кислота

До 0,17моль сполуки, одержаної на Стадії вище, в 1,3 літрах діоксану додають 398мл 1N розчину гідроокису натрію і потім, при 0-5°C, 0,23моль ди(трет-бутил)дикарбонату, розчиненого в 100мл діоксану. Після перемішування протягом 48 годин при температурі навколишнього середовища, діоксан випаровують і залишок додають в 425мл 1N хлористоводневої кислоти. Розчин потім насичують хлоридом натрію і екстрагують етилацетатом. Органічні фази висушують, фільтрують і випаровують, з тим, щоб одержати очікуваний продукт.

Стадія E: (1R)-1-[4-(трет-Бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дифтор-1-інданкарбонова кислота.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія F: Бензил (1R)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дифтор-1-інданкарбоксилат.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики, яка описується на Стадії A Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія G: Бензил (1α)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дифтор-1-інданкарбоксилат.

Очікуваний продукт одержують розділенням на хіральній ВЕРХ колонці сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія H: 1-[(1α)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики, яка описується на Стадіях В-D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,97	5,18	5,99	15,17
Знайдено	54,21	5,26	5,56	14,90

Приклад 193: 1-[(1β)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Стадія A: Бензил (1β)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дифтор-1-інданкарбоксилат.

Очікуваний продукт являє собою другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії G Прикладу 192.

Стадія B: 1-[(1β)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазин дигідрохлорид.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики, яка описується на Стадіях В-D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%Cl
Підраховано	53,97	5,18	5,99	15,17
Знайдено	53,26	5,53	6,44	15,69

Приклад 194: 1-[(1α)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дихлоріндан-1-іл]піперазин гідрохлорид.

Стадія A: Бензил (1R)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дихлор-1-інданкарбоксилат.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики, яка описується на Стадіях А-F Прикладу 192, замінюючи 3,4-дифторкоричну кислоту на Стадії А на 3,4-дихлоркоричну кислоту.

Стадія B: Бензил (1α)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дихлор-1-інданкарбоксилат.

Очікуваний продукт одержують розділенням на хіральній ВЕРХ колонці сполуки, одержаної на Стадії вище.

Стадія C: 1-[(1α)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дихлоріндан-1-іл]піперазин гідрохлорид.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях В-D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N
Підраховано	54,39	5,00	6,04
Знайдено	54,97	5,08	5,71

Приклад 195: 1-[(1β)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дифторіндан-1-іл]піперазин гідрохлорид.

Стадія A: Бензил (1β)-1-[4-(трет-бутилоксикарбоніл)-1-піперазиніл]-5,6-дихлор-1-інданкарбоксилат.

Очікуваний продукт являє собою другий з енантіомерів, які розділяють на Стадії В Прикладу 194.

Стадія B: 1-[(1β)-1-(3,5-Дифторбензилоксиметил)-5,6-дихлоріндан-1-іл]піперазин гідрохлорид.

Очікувану сполуку одержують відповідно до методики, яка описана на Стадіях В-D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії вище, і 3,5-дифторбензил броміду.

Елементний мікроаналіз:

%C	%H	%N	%Cl
----	----	----	-----





готування 2 і N-[(2,6-дихлор-4-піридил)метил]-N-метиламіну.

Приклад 215: N-[(4,6-Дифтор-2-піридил)метил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-[(4,6-дифтор-2-піридил)метил]-N-метиламіну.

Приклад 216: N-[(6-Хлор-4-фтор-2-піридил)метил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-[(6-хлор-4-фтор-2-піридил)метил]-N-метиламіну.

Приклад 217: N-[(4,6-Дихлор-2-піридил)метил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-[(4,6-дихлор-2-піридил)метил]-N-метиламіну.

Приклад 218: N-[(4-Хлор-6-фтор-2-піридил)метил]-N-метил-2-(1-піперазиніл)-2-інданкарбоксамід дигідрохлорид.

Очікуваний продукт одержують відповідно до методики Прикладу 4, починаючи зі сполуки Приготування 2 і N-[(4-хлор-6-фтор-2-піридил)метил]-N-метиламіну.

Фармакологічні дослідження сполук за даним винаходом

Приклад 219: Визначення афінності для ділянок оберненого захоплення серотоніну у шурів.

Афінність сполук для ділянки оберненого захоплення (5-HTT) оцінюють шляхом конкурентних експериментів з [<sup>3</sup>H]-циталопрамом на мембранах фронтальної кори щурів. Кори гомогенізують, використовуючи Polytron в 40 об'ємах (вага/об'єм) холодного Трис-HCl (50mM, pH 7,4) інкубаційного буфера, який містить 120mM NaCl і 5mM KCl, і потім центрифугують перший раз. Осад ресуспендують в тому ж буфері, інкубують протягом 10 хвилин при 37°C і потім рецентрифугують. Мембрани промивають надалі два рази і осад потім ресуспендують у відповідному об'ємі інкубаційного буфера. Мембрани потім інкубують протягом 2 годин при 25°C з тестованою сполукою у присутності 0,7nM [<sup>3</sup>H]-циталопраму. Неспецифічне зв'язування визначають з 10mM флуоксетином. У кінці інкубаційного періоду, зразки фільтрують через фільтри типу Unifilter GF/B, попередньо оброблені PEI (0,5%) і промиті декілька разів інкубаційним буфером. Радіоактивність, яка зберігається на фільтрах, підраховують після додавання сцинтиляційної рідини, за допомогою сцинтиляційного лічильника. Одержані ізотерми аналізують нелінійною регресією, щоб визначити значення IC<sub>50</sub>, які перетворюють в K<sub>i</sub>, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d),$$

в якій L являє собою концентрацію радіоліганду і K<sub>d</sub> являє собою константу дисоціації [<sup>3</sup>H]-циталопраму на ділянці оберненого захоплення серотоніну (0,7nM). Результати виражають як pK<sub>i</sub> = -logK<sub>i</sub>.

Результати, які одержують для репрезентативних сполук винаходу, порівнюють у наступній таблиці:

Сполука	pK <sub>i</sub> r5-HTT
Приклад 1	6,61
Приклад 2	7,27
Приклад 3	7,20
Приклад 68	7,47
Приклад 69	6,82
Приклад 70	8,49
Приклад 85	7,03
Приклад 135	7,36

Приклад 220: hNK<sub>1</sub> зв'язування.

Афінність сполук винаходу визначають шляхом конкурентних експериментів у присутності [<sup>3</sup>H]-субстанції P (Sar-9, MetO2-11,2-пропіл-3,4-3H). Людські клітини лімфоblastу IM9, які ендogenно експресують рецептори NK<sub>1</sub>, центрифугують і додають в інкубаційний буфер, який містить 50mM ТРИС, 150mM NaCl, 4mM CaCl<sub>2</sub>, інгібітори протеази при 1/100<sup>e</sup> (Cocktail SIGMA P8340) і 0,2% BSA. Об'єм інкубаційного буфера визначають так, щоб одержати концентрацію 5x10<sup>6</sup> клітин/мл. Клітинне приготування потім інкубують разом з 1,5nM [<sup>3</sup>H]-Субстанції P і тестованою сполукою протягом 90 хвилин при температурі навколишнього середовища. Неспецифічне зв'язування визначають у присутності 1mM GR 205171.

В кінці інкубаційного періоду, зразки фільтрують через фільтри типу Unifilter GF/B, попередньо оброблені PEI (0,1%) і промиті декілька разів фільтраційним буфером (50mM ТРИС, 150mM NaCl, 4mM CaCl<sub>2</sub>). Радіоактивність, яка зберігається на фільтрах, підраховують після додавання сцинтиляційної рідини на фільтри. Числа аналізують нелінійною регресією, дозволяючи ізотермам бути нанесеними і значенням IC<sub>50</sub> бути визначеними. Останні потім перетворюють в константи інгібування (K<sub>i</sub>) за допомогою рівняння Cheng-Prusoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d),$$

в якій L являє собою концентрацію [<sup>3</sup>H]-Субстанції P і K<sub>d</sub> являє собою константу дисоціації [<sup>3</sup>H]-Субстанції P для людських NK<sub>1</sub> рецепторів (0,53nM). Результати виражають як pK<sub>i</sub> = -logK<sub>i</sub>.

Результати, які одержують для репрезентативних сполук винаходу, порівнюють у наступній таблиці:

Сполука	$p K_i NK_1$
Приклад 1	8,47
Приклад 2	7,74
Приклад 3	6,79
Приклад 5	6,40
Приклад 11	6,31
Приклад 79	6,29

Приклад 221: Фармацевтична композиція.

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 10мг активного інгредієнта:

Сполука Прикладу 1	10г
Гідроксипропілцелюлоза	2г
Пшеничний крохмаль	10г
Лактоза	100г
Стеарат магнію	3г
Тальк	3г