



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86978** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

**A61K 31/4045** (2006.01)**A61K 31/4458****A61K 31/506****A61P 25/24** (2006.01)**C07D 209/34** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

# ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІПЕРАЗИНОВІ ПОХІДНІ ДІАЛКІЛОКСІІНДОЛІВ

1

2

(21) a200613077

(22) 11.05.2005

(24) 10.06.2009

(86) PCT/HU2005/000052, 11.05.2005

(31) P0400957

(32) 11.05.2004

(33) HU

(31) P0500464

(32) 05.05.2005

(33) HU

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) ВОЛК БАЛАЖ, HU, БАРКОЦИ ЙОЖЕФ, HU, СІМІГ ДЬЮЛА, HU, МЕСЕЙ ТІБОР, HU, КАПІЛЛЕ-РНЕ ДЕЖЕФІ РІТА, HU, ФЛОРІАН ЕНДРЕНЕ, HU, ГАЧАЛЫ ІШТВАН, HU, ПАЛЛАГІ КАТАЛІН, HU, ГІГЛЕР ГАБОР, HU, ЛЕВАЙ ДЬЙОРДЬ, HU, МОРИЦ КРІСТИНА, HU, ЛЕВЕЛЕКІ ЧІЛЛА, HU, СІРАЙ НО-РА, HU, СЕНАШІ ГАБОР, HU, ЕДЬЕД АНДРАШ, HU, ХАРСІНГ ЛАСЛО ГАБОР, HU

(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІРТ.

(56) EP 0 354 094 A 07.02.1990

WO 98/08816 A 05.03.1998

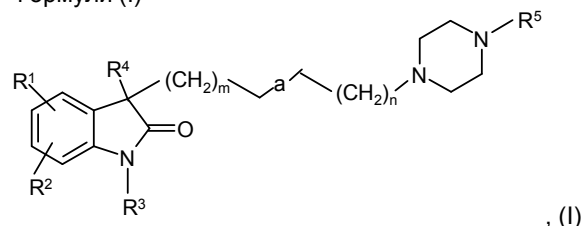
DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1990, MCCARTHY, CLIVE ET AL: "Indole alkaloid synthesis. A stereospecific preparation of functionalized cis-hexahydrocarbazoles" XP002359916 retrieved from STN Database accession no. 1990:478743 &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, (22), 1717-19 CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936, 1989,

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1976, SAKAI, SHINICHIRO ET AL: "Synthesis of 3-ethyloxindole derivatives and the reactivity of the amide function" XP002359917 retrieved from STN Database accession no. 1976:89938 &amp; YAKUGAKU ZASSHI, 95(12), 1511-16 CODEN: YKKZAJ; ISSN: 0031-6903, 1975,

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1932, BOYD-BARRETT, HERBERT S. ET AL: "Synthesis of physostigmine (eserine). III. Synthesis of desethoxydehydroeseretholemethine" XP002359919 retrieved from STN Database accession no. 1932:18268 & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, ABSTRACTS 317-21 CODEN: JCSAAZ; ISSN: 0590-9791, 1932, KAPILLER-DEZSOFI ET AL: "Interpretation of substituent-induced <sup>13</sup>C NMR chemical shifts of oxindoles" NEW JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 28, no. 10, 17 August 2004 (2004-08-17), pages 1214-1220, XP002359676

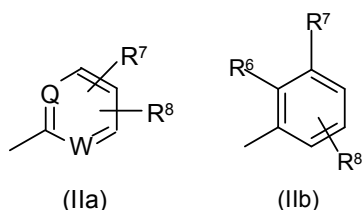
WO 2005/108390 A 17.11.2005

(57) 1. Похідні 3,3-діалкіліндол-2-ону загальної Формули (I)



де

R<sup>1</sup> позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфонамідо;R<sup>2</sup> являє собою водень або галоген;R<sup>3</sup> позначає водень, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, необов'язково несе арильний замісник, або арил, що необов'язково несе один або два галогенових замісники;R<sup>4</sup> позначає алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю;R<sup>5</sup> позначає групу загальної Формули (II a) або (II b)(13) **C2**(11) **86978**(19) **UA**



де Q і W кожен являє собою азот або CH;  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> кожен позначає водень, галоген, трифторметил, алкіл або алкокси, що містять 1-7 атом(ів) вуглецю, або

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> разом являють собою етилендіокси;

m позначає 0, 1, або 2;

a являє собою простий, подвійний або потрійний зв'язок;

n позначає 0, 1 або 2;

за умови, що, коли m позначає 0, n відмінний від 0;  
і їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

2. Похідні 3,3-діалкіліндол-2-ону загальної Формули (I), де

R<sup>1</sup> позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфонамідо;

R<sup>2</sup> являє собою водень або галоген;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>4</sup> позначає етил або 2-метилпропіл;

R<sup>5</sup> позначає групу загальної Формули (II a) або (II b), де Q позначає азот, а W позначає CH;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> кожен позначає водень, галоген або алкокси, що містять 1-7 атом(ів) вуглецю, або

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> разом являють собою етилендіокси;

m позначає 0 або 1;

a являє собою простий зв'язок;

n позначає 1;

і їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

3. Сполука за п. 1, вибрана з:

5-хлор-3-{3-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пропіл}-

3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

5,7-дихлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-

іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

1,3-дигідро-2H-індол-2-он-5-сульфонаміду,

3-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-

іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-

індол-2-ону,

3-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-

іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-ізобутил-1,3-дигідро-2H-

індол-2-ону,

3-етил-3-{4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-

іл]бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

і їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти.

4. 5-Хлор-3-{3-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пропіл}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

5. 3-{4-[4-(3-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

6. 5,7-Дихлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

7. 3-{4-[4-(4-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

8. 3-{4-[4-(4-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

9. 3-{4-[4-(3-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он-5-сульфонамід і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

10. 3-{4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

11. 3-{4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-ізобутил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

12. 3-Етил-3-{4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

13. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт щонайменше сполуку загальної Формули (I) за кожним із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти в суміші з одним або більше загальноприйнятим(и) носієм(ями) або допоміжним(и) агентом(ами).

14. Фармацевтична композиція за п. 13, придатна для лікування або профілактики розладів центральної нервової системи, зокрема депресії, шизофренії, афективних розладів, соціальної фобії, манії, погіршення розумових здібностей, удару, деменції, руйнування клітин у деяких відділах центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера, стресу, шлунково-кишкових захворювань, серцево-судинних захворювань, ниркової недостатності, шуму у вухах або приглухуватості.

15. Фармацевтична композиція за п. 13 або 14, що містить як активний інгредієнт сполуку, вибрану з:

5-хлор-3-{3-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пропіл}-

3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

5,7-дихлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-

іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону,

3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-

1,3-дигідро-2H-індол-2-он-5-сульфонаміду,

3-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-

іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-

індол-2-ону,

3-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-

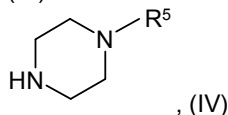
іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-ізобутил-1,3-дигідро-2H-

індол-2-ону,

3-етил-3-{4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону або їхні фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти в суміші з одним або більше загальноприйнятими носіями або допоміжним агентом(ами).

16. Спосіб одержання сполуки за п. 1, при якому:

(а) сполуку загальної Формули (III), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$ ,  $n$  і  $a$  є такими, як вказано вище, а  $L$  позначає групу що відходить, піддають взаємодії з піперазиновим похідним загальної Формули (IV)



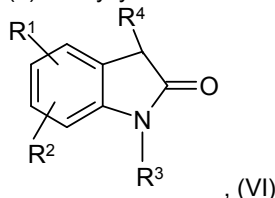
де  $R^5$  є таким, як вказано вище,

у присутності агента, що зв'язує кислоту; або  
(б) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як вказано вище, і  $a$  позначає простий або подвійний зв'язок, відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає потрійний зв'язок, піддають відновленню; або

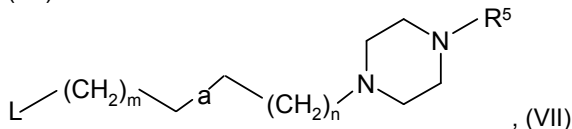
(в) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як вказано вище, і  $a$  позначає простий зв'язок, відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає подвійний або потрійний зв'язок, піддають відновленню і, якщо бажано, галогенують продукт, що містить водень замість  $R^2$ , або вивільняють вільну основу з його солі, або перетворюють його на фармацевтично прийнятну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти.

17. Спосіб одержання сполуки за п. 1, при якому:

(а) сполуку загальної Формули (VI)



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, як вказано вище, піддають взаємодії із сполукою загальної Формули (VII)



де  $m$ ,  $n$  і  $a$  є такими, як вказано вище, а  $L$  позначає простий, подвійний або потрійний зв'язок і  $L$  позначає групу що відходить, у присутності сильної основи; або

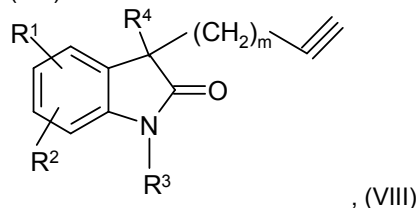
(б) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як вказано вище, і  $a$  позначає простий або подвійний зв'язок, відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає потрійний зв'язок, піддають відновленню; або

(в) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як вказано вище, і  $a$  позначає простий зв'язок, відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає подвійний

або потрійний зв'язок, піддають відновленню і, якщо бажано, галогенують продукт, що містить водень замість  $R^2$ , або вивільняють вільну основу з його солі, або перетворюють його на фармацевтично прийнятну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти.

18. Спосіб одержання сполуки за п. 1, при якому:

(а) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $n$  позначає 1 і  $a$  позначає потрійний зв'язок, здійснюють взаємодію сполуки загальної Формули (VIII)



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $m$  є такими, як вказано вище, з формальдегідом, необов'язково перетворюють одержану таким чином сполуку загальної Формули (III), де  $L$  позначає гідрокси, у сполуку загальної Формули (III), де  $L$  означає атом галогену або арилсульфонілокси або алкілсульфонілокси, і здійснюють взаємодію отриманої в такий спосіб сполуки загальної формули (III), де  $a$  означає потрійний зв'язок і  $n$  означає 1, із сполукою загальної Формули (IV) у присутності сильної основи; або

(б) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як вказано вище, і  $a$  позначає простий або подвійний зв'язок, відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає потрійний зв'язок, піддають відновленню; або

(в) для одержання сполуки загальної Формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як вказано вище, і  $a$  позначає простий зв'язок, відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає подвійний або потрійний зв'язок, піддають відновленню і, якщо бажано, галогенують продукт, що містить водень замість  $R^2$ , або вивільняють вільну основу з його солі, або перетворюють його на фармацевтично прийнятну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти.

19. Застосування сполук загальної Формули (I) за будь-яким із пп. 1-12 для виробництва лікарського засобу.

20. Спосіб виробництва фармацевтичного препарату, що придатний для лікування або профілактики розладів центральної нервової системи, зокрема депресії, тривоги, шизофренії, афективних розладів, соціальної фобії, манії, погіршення розумових здібностей, удару, деменції, хвороби Альцгеймера, стресу, шлунково-кишкових розладів, серцево-судинних захворювань, ниркової недостатності, шуму у вухах або приглухуватості, при якому змішують щонайменше одну сполуку загальної Формули (I) за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти з фармацевтичним носієм і необов'язково іншим допоміжним агентом і приводять суміш у галенову форму.

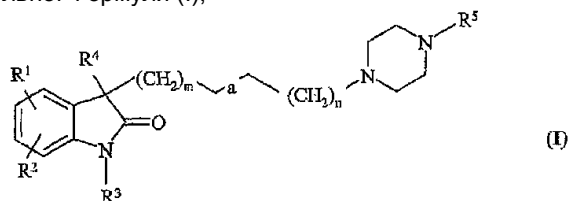
21. Спосіб лікування або профілактики розладів центральної нервової системи, зокрема депресії,

тривоги, шизофренії, афективних розладів, соціальної фобії, манії, погіршення розумових здібностей, удару, деменції, загибелі клітин у деяких відділах центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера, стресу, шлунково-кишкових розладів, серцево-судинних захворювань, ниркової недостатності, шуму у вухах або приглухуватості, при якому пацієнту, що потребує такого лікування, вводять ефективну кількість фармацевтичної композиції, що містить принаймні одну сполуку загальної Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти.

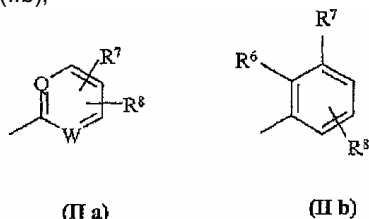
22. Сполука загальної Формули (III), де  $R^1$  являє собою водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфонамідо;  $R^2$  позначає водень або галоген;

Винахід відноситься до нових 3,3-двозаміщених похідних індол-2-ону, способу їхнього одержання, фармацевтичних композицій, що містять зазначені нові похідні індол-2-ону, і застосуванню зазначених сполук для лікування захворювань.

Конкретніше даний винахід відноситься до нових 3,3-двозаміщених похідних індол-2-ону загальної Формули (I),



де  $R^1$  позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфонамідо;  $R^2$  позначає водень або галоген;  $R^3$  позначає водень, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, можливо несе арильний заступник або арил, що можливо несе один або два галогенових заступники;  $R^4$  позначає алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю;  $R^5$  позначає групу загальної Формули (IIa) або (IIb),



де Q і W кожний позначає азот або CH;  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожний позначає водень, галоген, трифторметил, алкіл або алкокси, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або  $R^6$  і  $R^7$  разом позначають етилендіокси; m позначає 0, 1, або 2;

$R^3$  позначає водень, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, необов'язково несе арильний замісник або арил, що необов'язково несе один або два галогенових замісник(и);

$R^4$  позначає алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю;

L позначає вихідну групу;

m і n позначає 0, 1, або 2;

a позначає простий, подвійний або потрійний зв'язок;

і її солі приєднання кислоти.

23. Спосіб одержання сполук загальної Формули (III), де замісники зазначені вище, при якому здійснюють взаємодію сполук загальної Формули (V) із сполуками загальної Формули (VI) у присутності сильної основи.

a позначає простий, подвійний або потрійний зв'язок;

n позначає 0, 1 або 2;

за умови, що коли m позначає 0, n відмінно від 0;

і їхнім фармацевтично прийнятним солям приєднання кислоти.

Опис попереднього рівня техніки

У патенті США №4,452,808 розкриті похідні 4-аміноалкіл-індол-2-ону, що володіють виборчою активністю у відношенні  $D_2$  рецепторів. Ці сполуки можуть бути використані для лікування гіпертензії. Одна із сполук, запропонованих у цьому патенті, а саме 4-[2-(ди-N-пропіламіно)етил]-2(3H)-індолон, застосовують для клінічного лікування хвороби Паркінсона.

У європейському патенті №281,309 запропоновані похідні індол-2-ону, що несуть арилпіперазиніл-алкільний заступник у положенні 5, що можуть бути застосовані для лікування психотичних станів. Одна із сполук, описаних у цьому патенті, а саме 5-[2-[4-(1,2-бензізотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он, виявляє свою активність шляхом взаємодії з  $D_2$ , 5-HT<sub>1A</sub> і 5-HT<sub>2</sub> рецепторами і застосовується при клінічному лікуванні в якості антипсихотичного засобу.

У європейському патенті №376,607 розкриті похідні індол-2-ону, заміщені в положенні 3 алкілпіперазиніл-арильною групою, що виявляють свою активність у відношенні 5-HT<sub>1A</sub> рецепторів і придатні для лікування розладів центральної нервової системи.

У міжнародній публікації WO 98/008816 розкриті похідні індол-2-ону, що містять заміщену алкілпіперазинільну, заміщену алкілпіперидинільну або алкілциклогексильну групу в положенні 3. Ці сполуки виявляють психотропну дію.

Прискорення соціально-технічного розвитку в XX столітті постійно змушує людей адаптуватися, що в негативних випадках може привести до виникнення адаптаційних розладів. Адаптаційні розлади складають важливий фактор ризику при розви-

тку захворювань розумового або психосоматичного походження, таких як анксиолітичний синдром, стрес, депресія, шизофренія, розлади органів чуття, шлунково-кишкові захворювання, серцево-судинні захворювання, ниркові порушення.

Для лікування вищевказаних клінічних проявів найбільш широко застосовують фармацевтичні засоби, що виявляють свою дію у відношенні бензодіазепінової системи (наприклад, діазепам) або на 5-HT<sub>1A</sub> рецептори в центральній нервовій системі (наприклад, бупірон, зіпразидон). У випадку психосоматичних захворювань анксиолітичне лікування часто доповнюють введенням фармацевтичних засобів, що виявляють протигіпертензивну (що діють на  $\alpha_1$  або  $\alpha_2$  рецептори), або противиразкову (антагоніст H<sub>1</sub>-рецептора) дію. Нейролептики бензодіазепінового типу, проте, мають кілька несприятливих побічних ефектів. Вони володіють сильною седативною дією, викликають зменшення здатності концентруватися і пам'яті і мають ефект м'язової релаксації. Зазначені побічні ефекти негативно впливають на якість життя пацієнта, зменшуючи обсяг застосування таких фармацевтичних засобів.

Фармацевтичні засоби, що діють на 5-HT<sub>1A</sub> рецептори, дотепер застосовували при лікуванні, проте, володіють декількома недоліками і небажаними побічними ефектами. Недолік полягає в тому, що нейролептична дія може бути досягнута тільки після лікування, що триває щонайменше 10-14 діб. Крім того, після вихідного введення виникає нейролептична дія. Щодо побічних ефектів часто спостерігають появу сонливості, дрімоти, запаморочення, галюцинацій, головного болю, когнітивних розладів або нудоти. Такі ефекти фармацевтичних засобів приводять до того, що взаємодія між лікуючими лікарями і пацієнтами істотно утрудняється, оскільки пацієнти впевнені, що погіршення їхніх симптомів є наслідком введення ліків.

Крім стресу, що виникає при адаптації до навколишнього середовища, ще одна істотна проблема сучасних співтовариств полягає у швидкому старінні населення. Завдяки результатам сучасної медичної науки очікувана тривалість життя збільшується, і кількість захворювань, що виникають унаслідок старіння, або розвиваються в похилому віці, зокрема безліч розумових захворювань, різко зростає. Рішення завдання лікування хвороби Альцгеймера, судинних деменцій і старечої деменції стає соціальною проблемою.

Ще один наслідок процесів старіння полягає в значному збільшенні кількості розладів слуху. У відповідності зі статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) у 2001 році 250 мільйонів людей страждали від помірної або важкої дисфункції слуху. Старечі порушення слуху можуть бути виявлені в 10% і 25% населення у віці 45-55 років і 65-75 років, відповідно.

У результаті перерахованих процесів існує значна потреба в новому й ефективному фармацевтичному засобі, що забезпечують більш ефективне лікування цих захворювань, у порівнянні із засобами, що існують у даний час.

Короткий виклад сутності винаходу

Ціль даного винаходу полягає в розробці фармацевтичних інгредієнтів, позбавлених зазначених вище недоліків і небажаних побічних ефектів, характерних для активних агентів, що зв'язуються з 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами, і які, у той же самий час, можуть бути використані для лікування розладів центральної нервової системи.

Винахід заснований на виявленні того, що 3,3-діалкілзаміщені похідні індол-2-ону загальної Формули (I) володіють значною нейролептичною дією, але несподівано, на відміну від сполук попереднього рівня техніки, що містять схожу структуру, не зв'язуються з 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами. Як сприятливий наслідок, сполуки за винаходом позбавлені перерахованих вище побічних ефектів сполук, що зв'язуються з зазначеними рецепторами. Крім того, несподівано було виявлено, що сполуки загальної Формули (I) за винаходом зв'язуються також з 5-HT<sub>2C</sub> і  $\alpha_1$  рецепторами, і викликають вивільнення дофаміну, що значно розширює обсяг терапевтичного застосування.

Докладний опис винаходу

Відповідно з одним із аспектів даного винаходу запропоновані нові 3,3-двозаміщені похідні індол-2-ону загальної Формули (I), де

R<sup>1</sup> позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфонамідо;

R<sup>2</sup> позначає водень або галоген;

R<sup>3</sup> позначає водень, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, можливо утримуючий арильний заступник або арил, що можливо містить один або два галогенових заступники;

R<sup>4</sup> позначає алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю;

R<sup>5</sup> позначає групу загальної Формули (IIa) або (IIb),

де Q і W кожний позначає азот або СН;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> кожний позначає водень, галоген, трифторметил, алкіл або алкокси, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> разом позначають етилендіоксид;

m позначає 0, 1, або 2;

a позначає простий, подвійний або потрійний зв'язок;

n позначає 0, 1 або 2;

за умови, що коли m позначає 0, n відмінно від 0;

і їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

Передбачається, що використовуваний у цьому описі термін "алкіл" позначає насичені вуглеводневі групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 7, переважно від 1 до 4 атом(ів) вуглецю, (наприклад, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізобутил або тер-бутил і т.д.).

Термін "галоген" охоплює атоми фтору, хлору, бромі і йоду і переважно являє собою хлор або бром.

Вихідна група може являти собою групу алкілсульфонілокси або арилсульфонілокси, наприклад, групу метилсульфонілокси або п-толуолсульфонілокси; або атом галогену, переважно або бром хлор.

Термін "фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти" відноситься до нетоксичних солей сполук загальної Формули (I), утворених з фармацевтично прийнятними органічними або неорганічними кислотами. Неорганічні кислоти, що підходять для утворення солі, являють собою, наприклад, соляну, бромводневу, ортофосфорну, сірчану або азотну кислоту. Як органічні кислоти можуть бути використані мурашина, оцтова, пропіонова, малеїнова, фумарова, бурштинова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малінова, щавлева, мигдальна, гліколева, фталева, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, нафтоїна або метансульфонова кислоти. Крім того, карбонати і гідрокарбонати також розглядають у якості фармацевтично прийнятних солей.

До підгрупи сполук загальної Формули (I), що володіють цінними фармацевтичними властивостями, відносяться сполуки, де

- $R^1$  позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфоамідо;
- $R^2$  позначає водень або галоген;
- $R^3$  позначає водень;
- $R^4$  позначає етил- або 2-метилпропіл;
- $R^5$  позначає групу загальної Формули (IIa) або (IIb),

де Q позначає азот і W позначає групу CH;  
 $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожний позначає водень, галоген або алкокси, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або  $R^6$  і  $R^7$  разом утворюють групу етилендіокси;  
 m позначає 0 або 1;  
 a позначає простий зв'язок;  
 η позначає 1;

і фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполуками загальної Формули (I).

До підгрупи сполук загальної Формули (I), що виявляють особливо кращу активність, відносяться похідні, де

- $R^1$  позначає водень або галоген;
- $R^2$  позначає водень або галоген;
- $R^3$  позначає водень;
- $R^4$  позначає етил;
- $R^5$  позначає групу загальної Формули (IIa);
- де Q позначає азот і W позначає групу CH,
- $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожний позначає водень, галоген або алкокси, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю;
- m позначає 1;
- a позначає простий зв'язок;
- n позначає 0 або 1;

і фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполуками загальної Формули (I).

Ще одна підгрупа сполук загальної Формули (I), що виявляють особливо кращу активність, включає похідні, де

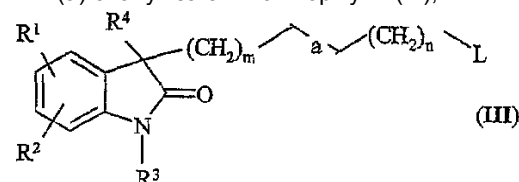
- $R^1$  позначає водень, галоген, алкіл, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або сульфоамідо;
- $R^2$  позначає водень;
- $R^3$  позначає водень;
- $R^4$  позначає етил- або 2-метилпропіл;
- $R^5$  позначає групу загальної Формули (IIa);
- $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожний позначає водень, галоген, алкокси, що містить 1-7 атом(ів) вуглецю, або  $R^6$  і  $R^7$  разом позначають групу етилендіокси;
- m позначає 1;
- a позначає простий зв'язок;

n позначає 1;

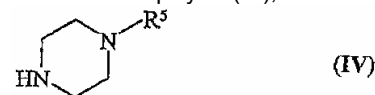
і їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропонований спосіб одержання сполук загальної Формули (I) і їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти, при якому

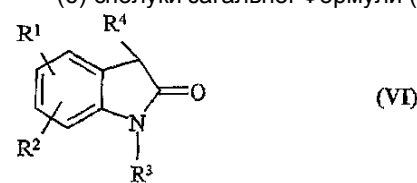
(а) сполук загальної Формули (III),



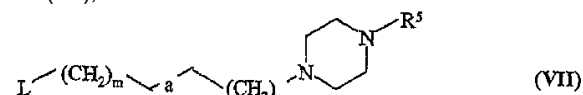
де L позначає вихідну групу, де переважно хлор або бром, m і n кожний позначає 0, 1 або 2, і a позначає простий, подвійний або потрійний зв'язок, піддають взаємодії з піперазиновим похідним загальної Формули (IV),



де  $R^5$  є таким як зазначено вище, у присутності агента, що зв'язує кислоту; або (б) сполуки загальної Формули (VI),

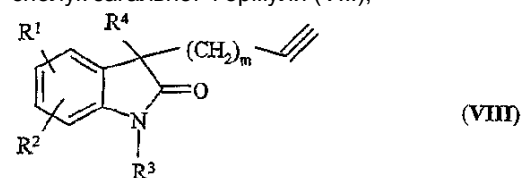


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, як зазначено вище, піддають взаємодії зі сполуками загальної Формули (VII),



де m і n кожний позначає 0, 1 або 2, a позначає простий, подвійний або потрійний зв'язок і L позначає вихідну групу, переважно хлор або бром, у присутності сильної основи; або

(в) для одержання сполук загальної Формули (I), де n позначає 1 і a позначає потрійний зв'язок, сполук загальної Формули (VIII),



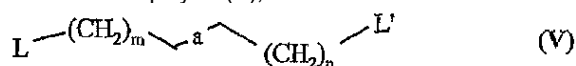
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і m є такими, як зазначено вище, піддають реакції з формальдегідом, можливо перетворюють отриману в такий спосіб сполуку загальної Формули (III), де L позначає гідроксильну групу, в сполуку загальної Формули (III), де L позначає атом галогену або групу арилсульфонілокси або алкілсульфонілокси, і отриману в такий спосіб сполуку загальної Формули (III), де a позначає потрійний зв'язок і n позначає 1, піддають реакції зі сполукою загальної Формули (IV) у присутності сильної основи; або

(г) для одержання сполук загальної Формули (I), де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $a$  позначає простий або подвійний зв'язок, піддають відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає потрібний зв'язок, відновленню; або

(д) для одержання сполук загальної Формули (I), де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $a$  позначає простий зв'язок, піддають відповідну сполуку загальної Формули (I), де  $a$  позначає подвійний або потрібний зв'язок, відновленню, і, якщо бажано, галогенуванню продукту, що містить водень замість  $R^2$ , або вивільненню вільної основи з його солі або його перетворенню у фармацевтично прийнятну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти.

Сполуки загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $a$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, можуть бути отримані шляхом реакції сполук загальної Формули (III), де  $R^1-R^4$ ,  $a$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $L$  позначає вихідну групу із сполукою загальної Формули (IV), де  $R^5$  є таким, як зазначено вище, аналогічно способам, відомим з літератури [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, 4<sup>th</sup> Edition, vol. E16d (D. Klamann); R. C. Larock' Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, 789; D.A. Walsh, Y-H. Chen, J.B. Green, J.C. Nolan, J.M. Yanni J. Med. Chem. 1990, 33, 1823-1827].

При одержанні сполук загальної Формули (III) одержання заступників може бути здійснено в довільній послідовності у відповідності зі способами, відомими з літератури. Доцільно одержувати сполуки загальної Формули (III) шляхом реакції сполук загальної Формули (V),



де  $L$ ,  $a$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $L'$  позначає вихідну групу або групу, що може бути перетворена у вихідну групу із сполуками загальної Формули (VI), де  $R^1-R^4$  є такими, як зазначено вище, що отримано у відповідності зі способами, відомими з літератури [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4<sup>th</sup> Edition, vol. V/2b; A.R. Katritzky, Ch.W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1<sup>st</sup> Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4. (ed.: C.W. Bird, G.W.H. Cheeseman), 98-150 і 339-366; Г.М. Карп Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597].

Сполуки загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $a$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, також можуть бути отримані шляхом реакції сполук загальної Формули (VI), де  $R^1-R^4$  є такими, як зазначено вище, із сполуками загальної Формули (VII), де  $R^5$ ,  $a$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $L$  позначає вихідну групу у відповідності із способами, відомими з літератури [R.J. Sundberg: The chemistry of indoles, Academic Press, New York, 1970, chapter VII.; Г.М. Карп Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A.S. Kende, J.C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10;

W.W. Wilkerson, A.A. Kergaye, S.W. Tarn J. Med. Chem. 1993, 36, 2899-2907].

Сполуки загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$  і  $m$  є такими, як зазначено вище, а являє собою потрібний зв'язок і  $n$  позначає 1, також можуть бути отримані шляхом реакції сполук загальної Формули (VIII), де  $R^1-R^4$  і  $m$  є такими, як зазначено вище, у присутності формальдегіду, із сполуками загальної Формули (IV), де  $R^5$  є таким, як зазначено вище, з використанням способів, відомих з літератури [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4<sup>th</sup> Edition, vol. V/2a (ed.: E. Miiller), 545-549; B.M. Trost, I. Fleming: Comprehensive Organic Syntheses, 1<sup>st</sup> Edition, Pergamon Press, Oxford, 1991, vol. 2 (ed.: C. H. Heathcock), 893-898; K. Ishizumi, A. Kojima, F. Antoku Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2288-2300].

У визначених випадках ця реакція також може бути здійснена в кілька стадій, а саме на першій стадії шляхом реакції сполук загальної Формули (VIII), де  $R^1-R^4$  і  $m$  є такими, як зазначено вище, з формальдегідом, і одержання сполук загальної Формули (III), де  $R^1-R^4$  і  $m$  є такими, як зазначено вище,  $n$  позначає 1, а позначає потрібний зв'язок і  $L$  позначає гідрокси. Отриману в такий спосіб сполуку потім піддають реакції безпосередньо зі сполуками загальної Формули (IV) або групу  $L-OH$  спочатку перетворюють у більш придатну вихідну групу з використанням способів, відомих з літератури, і потім піддають реакції зі сполуками загальної Формули (IV) з одержанням сполук загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$  і  $m$  є такими, як зазначено вище, а позначає потрібний зв'язок і  $n$  позначає 1.

Сполуки загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $a$  позначає простий або подвійний зв'язок, також можуть бути отримані шляхом відновлення сполук загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $a$  позначає потрібний зв'язок, з використанням способів, відомих з літератури [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 4<sup>th</sup> Edition, vol. IV/1c і IV/1d (ed.: H. Kropf); J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms і structure, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Новий York, 1992, 771-780].

Сполуки загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $a$  позначає простий зв'язок, також можуть бути отримані шляхом відновлення сполук загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, і  $a$  позначає подвійний зв'язок, у відповідності зі способами, відомими з літератури [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 4<sup>th</sup> Edition, vol. IV/1c і IV/1d (ed.: H. Kropf); J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms and structure, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, 771-780].

Сполуки загальної Формули (I), де  $R^1-R^5$ ,  $a$ ,  $m$  і  $n$  є такими, як зазначено вище, також можуть бути отримані шляхом утворення заступників  $R^1-R^5$  у різній послідовності на останній стадії реакції. У цьому випадку сполуку загальної Формули (I) використовують як вихідну речовину, де всі заступники є такими, як зазначено вище, за винятком

одного утвореного. Введення і перетворення заступників здійснюють у відповідності зі способами, відомими з літератури [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4<sup>th</sup> Edition, IV/1a-d; vol. YIb] При введенні заступників може стати необхідним застосування або видалення захисних груп. Такі способи зазначені в T.W. Greene, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, 1981.

Сполуки загальних Формул (IV), (V) і (VII) відомі з літератури або можуть бути отримані за допомогою аналогічних способів.

Сполуки загальної Формули (VI), де  $R^1-R^4$  є такими, як зазначено вище, можуть бути отримані за допомогою відомих способів, одержання заступників здійснюють у довільній послідовності у відповідності зі способами, відомими з літератури [A.R. Katritzky, Ch.W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1<sup>st</sup> Edition Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4 (ed.: C.W. Bird, G.W.H. Cheeseman), 98-150 і 339-366; C.Gautier, M. Aletru, Ph. Bovy WO 99/62900; B.Volk, T.Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597; Г.М. Карп Орг. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A.S. Kende, J.C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10].

При одержанні сполук загальної Формули (VIII), де  $R^1-R^4$  є такими, як зазначено вище, і  $m$  позначає 1, 2 або 3, введення заступників  $R^1-R^4$  і  $-(CH_2)_m-C\equiv CH$  може бути здійснено в довільній послідовності у відповідності зі способами, відомими з літератури [A.R. Katritzky, Ch.W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1<sup>st</sup> Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4 (ed.: C.W. Bird, G.W.H. Cheeseman), 98-150 і 339-366; C. Gautier, M. Aletru, Ph. Bovy WO 99/62900; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595- 597; Г.М. Карп Орг. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A.S. Kende, J.C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10]. Сполуки загальної Формули (VIII) переважно одержують шляхом алкілювання сполук загальної Формули (VI), де  $R^1-R^4$  є такими, як зазначено вище, із сполуками загальної Формули (IX), де  $m$  позначає 1, 2 або 3 і  $L$  позначає вихідну групу у відповідності зі способами відомими з літератури.

Сполуки загальної Формули (I), отримані з використанням способів за винаходом, можуть бути вивільнені з їхніх солей або перетворені у фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти з використанням способів, відомих з літератури.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що включають як активний інгредієнт сполуки загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти в суміші з одним або більше загальноприйнятими носіями(ями) або допоміжним агентом(ами).

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, як правило, містять 0,1-95мас.%, переважно 1-50мас.%, зокрема переважно 5-30мас.% активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть підходити для перорального (наприклад, порошки, таблетки, таблетки в оболонці, капсули, мікрокапсули, пігулки, розчини, суспензії або емульсії), парентерального (наприклад, ін'єктуємі роз-

чини для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньоперитонеального застосування), ректального (наприклад, супозиторії), трансдермального (наприклад, пластири) або локального (наприклад, мазі або пластири) або введення для застосування у формі імплантатів. Тверді, м'які або рідкі фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути приготовлені з використанням способів, звичайно застосовуваних у фармацевтичній промисловості.

Тверді фармацевтичні композиції для перорального введення, що містять сполуки загальної Формули (I) або їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти, можуть включати наповнювачі або носії (такі як лактоза, глюкоза, крохмаль, фосфат калію, мікрокристалічна целюлоза), що зв'язують агенти (такі як желатин, сорбіт, полівінілпіролідон), розпушувачі (такі як кроскармелоза, Na-карбоксиметилцелюлоза, кросповідон), допоміжні агенти для таблетування (такі як стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнева кислота, діоксид кремнію) і поверхнево-активні агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Рідкі композиції, що підходять для перорального введення, можуть являти собою розчини, суспензії або емульсії. Такі композиції можуть містити суспендуючі агенти (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлоза), емульгатори (наприклад, сорбітанмоноолеат), розчинники (наприклад, воду, олії, гліцерин, пропіленгліколь, етанол), буфери (наприклад, ацетатний, фосфатний, цитратний буфери) і консерванти (наприклад, метил-4-гідроксибензоат і т.д.).

Рідкі фармацевтичні композиції, що підходять для парентерального введення, як правило, являють собою стерильні ізотонічні розчини, що можливо містять, додатково до розчинника, буфери і консерванти.

М'які фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт сполуку загальної Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, такі як супозиторії, містять активний інгредієнт, рівномірно диспергований у основному матеріалі супозиторію (наприклад, у поліетиленгліколі або олії какао).

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропоновано застосування похідного індол-2-ону загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для одержання фармацевтичних композицій, що підходять для лікування або профілактики розладів центральної нервової системи або психосоматичних розладів, що включають синдроми занепокоєння, зокрема загальні тривожні розлади, панічний розлад, нав'язливі стани, соціальну фобію, агорафобію, фобії, пов'язані з конкретними ситуаціями, посттравматичний стресовий розлад, посттравматичні порушення пам'яті, когнітивні розлади, сексуальну дисфункцію, пов'язану з порушенням у центральній нервовій системі, депресію, шизофренію, шлунково-кишкові захворювання і серцево-судинні захворювання.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути отримані з використанням способів, відомих у фармацевтичній промисловості. Активний



інгредієнт змішують з фармацевтично прийнятними твердими або рідкими носіями і/або допоміжними агентами і суміш приводять у галенову форму. Носії і допоміжні агенти разом зі способами, що можуть бути використані у фармацевтичній промисловості, розкриті в літературі (ReMington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, як правило, мають дозування Добова доза сполук загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для дорослих людей, як правило, може складати 0,1-1000мг/кг маси організму. Зазначена добова доза може бути введена в одній або більше порції. Дана добова доза залежить від декількох факторів і визначається лікуючим лікарем.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропоновано застосування сполук загальної Формули (I) або його фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти для лікування або профілактики розладів центральної нервової системи і психосоматичних розладів, що включають синдром занепокоєння, зокрема загальних тривожних розладів, панічного розладу, нав'язливих станів, соціальної фобії, агорафобії, фобій у зв'язку з конкретними ситуаціями, стресового розладу, посттравматичного стресового розладу, посттравматичних порушень пам'яті, когнітивних розладів, сексуальної дисфункції, пов'язаної з порушеннями в центральній нервовій системі, депресії, шизофренії, погіршення розумових здібностей після загибелі клітин мозочка, хвороби Альцгеймера, удару, деменцій, крім того, шлунково-кишкових захворювань і серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертензії. Сполуки за винаходом також можуть бути застосовані для лікування розладів слухового органу, що розвиваються внаслідок терапії, лікування шуму у вухах.

Із заявки на європейський патент №376,607 і з медичної літератури (A. Dekeyne, J.M. Rivet, A. Gobert, M.J. Millan: *Neuropharmacology* 40(7) p. 899-910 (2001); J.S. Sprouse et al.: *Neuropsychopharmacology* 21(5) p.622-631 (1999); A. Newman-Tancredi et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 355(2-3) pp. 245-246 (1998)) відомо, що сполуки 1,3-дигідро-2Н-індол-2-онового типу відповідно до попереднього рівня техніки вибірково зв'язуються з 5-HT<sub>1A</sub> рецептором, і в такий спосіб впливають на центральну нервову систему. Відповідно, вони можуть застосовуватися для лікування анксиолітичних розладів, депресії, а також серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових розладів.

Даний винахід заснований на несподіваному виявленні того, що похідні 3,3-діалкіліндол-2-ону загальні Формули (I) володіють нейролептичною дією, але не зв'язуються 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами. Тому можна очікувати, що сполуки за винаходом позбавлені вищезгаданих негативних побічних ефектів, характерних для активних інгредієнтів, що зв'язуються з 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами. Ще одне несподіване виявлення полягає в тому, що сполуки загальної Формули (I), крім нейролептичної дії, що може бути зв'язана з їхнім зв'язуванням з 5-HT<sub>2c</sub>

рецепторами, впливають на вивільнення дофаміну у вусі і також зв'язуються з  $\alpha_1$  рецепторами.

Зв'язування рецептора, за винятком зв'язування з 5-HT<sub>2c</sub> рецептором, визначали шляхом використання препаратів мозкової області самців пацюків Wistar, що містять масу 120-200г. Для зв'язування з 5-HT<sub>1A</sub> рецептором використовували препарати лобової частки кори головного мозку. Дослідження зв'язування з  $\alpha_1$  рецептором здійснювали у виділених препаратах лобової частки кори головного мозку. Для експериментів зв'язування з 5-HT<sub>2c</sub> рецептором використовували хориоїдне сплетення свині. Вміст білка в мембранних препаратах визначали з використанням методу Лоурі (1951).

Зв'язування з 5-HT<sub>1A</sub> рецептором вимірювали у відповідності зі способом Перутка (Peroutka, S.J.: *J. Neurochem.* 47, p. 529 (1986)). Ліганд являв собою тритований 8-гідрокси-N,N-дипропіл-2-амінотетралін (8-OH-DPAT). Для визначення неспецифічного зв'язування застосовували 10мкМ серотонін. Інкубуємий об'єм крові складав 250мкл. Інкубацію здійснювали при температурі 25°C протягом 30 хвилин. Реакцію зупиняли шляхом додавання 9мл крижаного 50мМ буфера TRIS-HCl (pH 7,7) і швидкої вакуумної фільтрації з використанням фільтрувального паперу зі скловолокна Whatman GFEB. Радіоактивність на фільтрах вимірювали шляхом рідкої люмінесцентної спектроскопії.

В експериментах зв'язування з 5-HT<sub>2c</sub> і  $\alpha_1$  рецепторами ліганди являли собою, відповідно, <sup>3</sup>H-мезулергін (1,0нМ) і <sup>3</sup>H-празозин (0,3нМ). Неспецифічно еднальні ліганди являли собою, відповідно, міансерин (1мкМ) і празозин (1мкМ).

Значення середньої інгібуючої концентрації (IC<sub>50</sub>) являє собою значення концентрації, при якому розходження між загальним і неспецифічним зв'язуванням складає 50% у присутності визначеної концентрації специфічного ліганда. Сполуки, що містять значення IC<sub>50</sub> менше 100нмоль, розглядали в тесті як ефективні. Результати приведені в Таблицях 1-3.

Таблиця 1

Зв'язування з 5-HT<sub>1A</sub> рецептором

№ Прикладу	IC <sub>50</sub> нмоль
61	більше 200
68	більше 200
72	більше 200
75	більше 200
78	більше 200
79	більше 400
86	більше 300
89	більше 300
90	більше 300
87	більше 400
95	більше 300
96	більше 400

З результатів, розкритих у Таблиці 1, можна бачити, що тестуємі сполуки не зв'язуються з 5-HT<sub>1A</sub> рецепторами.

Таблиця 2

Зв'язування з 5-HT<sub>2c</sub> рецептором

№ Прикладу	IC <sub>50</sub> нмоль
57	менше 50
61	менше 100
68	менше 100
72	менше 100
78	менше 100

Таблиця 3

Експеримент по зв'язуванню з  $\alpha_1$  рецептором

№ Прикладу	IC <sub>50</sub> нмоль
59	менше 100
60	менше 100
62	менше 100
63	менше 50
64	менше 50
69	менше 50
61	менше 100
68	менше 100
72	менше 30
75	менше 100
78	менше 100

Відповідно до встановленого з Таблиць 2 і 3, сполуки за винаходом демонструють істотне зв'язування з 5-HT<sub>2c</sub> і  $\alpha_1$  рецепторами.

Нейролептичну дію сполук за винаходом досліджували на пацюках відповідно до конфліктного тесту Вогеля з питною депривацією і тестом з піднятим хрестоподібним лабіринтом (S. Pelow, P. Chopin, S.E. File, J. Briley: *Neurosci. Methods* 14, p. 149 (1985)).

Конфліктний тест Вогеля з питною депривацією

Для експерименту використовували самців пацюків Wistar, що мають масу 160-180г. Тварин позбавляли питної води протягом 48 годин і не годували протягом 24 годин перед тестом. Тестуємі сполуки або розчинник вводили внутрішньоперитонеально за 30хв перед тестом. У тестуємі камері тварини мали вільний доступ до питної води. Через кожні 20 лизань через питний носик протягом 5 хвилинного періоду тесту застосовували удар електричним шоком (0,7мА). Реєстрували кількість лизань з покаранням. Дія тестуємих сполук виражали у вигляді % збільшення кількості ударів, до яких тварина була толерантна. Мінімальні ефективні дози (МЕД) визначали для кожної сполуки. Результати приведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Конфліктний тест Вогеля з питною депривацією

№ Прикладу	МЕД мг/кг в.п.
68	10
69	10
71	20
75	10
76	10
85	5
87	5
95	10

Тест для пацюків з піднятим хрестоподібним лабіринтом

Для експериментів використовували дерев'яний хрестоподібний піднятий на 50см над підлогою лабіринт, що містить ширину 15см з довжиною рукавів 100см. Сторони і кінці двох протилежних рукавів хреста обладнали стінками висотою 40см, проте, рукава були відкриті в центральній області 15×15см (закриті рукави). Два інших протилежних рукави не були оточені стінками (відкриті рукави). Для експериментів використовували самців пацюків Sprague-Dawley, що мають масу 200-220г. Тварин поміщали в центральну область конструкції через 60хв після обробки і протягом 5 хвилин тесту спостерігали за наступними чотирма параметрами:

Час, проведений у відкритих рукавах (с),

Час, проведений у закритих рукавах (с),

Кількість входів у відкриті рукава,

Кількість входів у закриті рукава.

Дія виражена у вигляді процентного збільшення часу, проведеного у відкритих рукавах, або кількості входів у відкриті рукава. МЕД (мінімальні ефективні дози) визначали для кожної сполуки. Результати представлені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Піднятий хрестоподібний лабіринт для пацюків

Сполук (№ Прикладу)	МЕД мг/кг п.о.
85	0,1
87	0,3
95	0,1

З даних, представлених у вищенаведених таблицях, можна бачити, що сполуки загальної Формули (I) володіють значною нейролептичною дією.

Дослідження дії у відношенні порушення слуху і шуму у вухах проводили на морських свинках, що мають масу 145-375г (Toxicop, Hungary) у відповідності зі способом Gaborjan et al. (Gaborjan, A., Lendvai, B, Vizi, E.S.: *Neuroscience* 90, p. 131 (1999)). Вивільнення дофаміну у внутрішньому вусі, що корелює з порушенням слуху, вимірювали в зразках препаратів равлика (латеральні оливоравликові еференти) за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (PXBT). Зразки збирали кожні 3 хвилини протягом 60 хвилин (20 фракцій).

Стимуляцію електричним полем, як правило, застосовували протягом 3-й і 13-й фракції (S1, S2, 2Гц, 360 шоків, 60В, Grass Medical Instruments), У відповідних експериментах ішемію (позбавлення кисню і глюкози, OGD) імітували шляхом перфузії буфера, насиченого 100% N<sub>2</sub> і утримуючого сахарозу замість глюкози. Результати виражені у вигляді відсотка вивільнення дофаміну на фракцію. Статистичний аналіз здійснювали шляхом аналізу дисперсії (ANOVA) з наступним тестом Тьюкі.

З отриманих у такий спосіб результатів показана дія сполук за Прикладом 76 на вивільнення дофаміну у внутрішньому вусі морської свинки (Fig.1), Вихідна стимуляція (BC) викликала істотне вивільнення дофаміну. Це вивільнення зменшується після другої стимуляції після позбавлення кисню і глюкози, але в присутності сполук за Прикладом 76 вивільнення стабілізувалося на значно більш високому рівні в порівнянні зі стабілізацією без позбавлення кисню або глюкози. Ця дія може бути інтерпретована як інгібування порушення слуху.

Нейропротективну дію сполук за винаходом продемонстровано в моделі загальної ішемії головного мозку, викликану двосторонньою оклюзією сонної артерії. Самців пазурих піщанок, що мають масу 60-90г, використовували в якості тестуємих тварин. Тестуємі сполуки вводили внутрішньоперитонеально в дозі 30мг/кг через 45хв після хірургічного втручання. Тестуємі речовини суспендували в 0,4%-ному метилцелюлозному розчині. Під наркозом дієтичним ефіром оголювали праву і ліву сонні артерії через передній цервикальний розріз по середній лінії і відокремлювали від блукаючих нервів і навколишніх тканин. Повне припинення кровотоку через сонні артерії досягали шляхом затягування кліпси для аневризми протягом 3хв. Під час хірургічного втручання температуру тіла тварин підтримували на індивідуальному рівні до операції (37,5±0,5°C) за допомогою нагрівачої пластинки і нагрівачої лампи.

Через 4 дні після хірургічного втручання тварин анестезували 60мг/кг в.п. нембутала (10мл/кг) і перфузували через серце спочатку фізіологічним розчином, потім фіксуючим розчином, що містить 0,1% глютаровий альдегід, 4% параформальдегід і 0,2% пікринову кислоту в 0,1М фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 30хв. Головний мозок витягали з черепа і фіксували протягом щонайменше 1 тижня при 4°C у тому ж самому фіксуючому розчині.

Коронарні розрізи, що чергуються, товщиною 60мкм одержували на різних рівнях дорсального гіпокампу за допомогою мікротому. Зрізи неодноразово промивали в 0,1М фосфатному буфері (рН 7,4) і фарбували шляхом насичення сріблом. Зрізи двічі тримали в препаративному розчині (розчин 2% гідроксид натрію і 0,875% гідроксиду амонію) протягом 5 хвилин, насичували протягом 10 хвилин у розчині 0,875% гідроксиду амонію і 0,5% нітрату срібла і двічі на 2 хвилини й одночасно на одну хвилину поміщали в промиваючий розчин (0,5% карбонат натрію і 0,01% нітрат амонію, розчинені в 29,1% водяному етанольному розчині). Зрізи потім виявляли в 9,9% етанольному розчині, що містить

1,5% формальдегід і 0,01% нітрат амонію, і тричі фіксували на 3 хвилини в 0,5% розчині оцтової кислоти. Пофарбовані зрізи поміщали в 0,1М фосфатний буфер (рН 7,4) і на предметні стекла наносили хромовий желатин, дегідрували й обробляли ксилолом. Покривні стекла фіксували за допомогою клею DPX (Fluka). Зрізи досліджували під світловим мікроскопом і загальне ушкодження нейронів у субобласті CA1 обох гіпокампів оцінювали по 6-точковій шкалі: (0) нешкоджений, (1) 0-10%; (2) 10-30%; (3) 30-50%; (4) 50-70%, (5)-70-90%; (6) 90-100% загибель клітин Розходження між групами, обробленими ліками і розріджувачем, статистично аналізували за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Результати представлені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Нейропротективна дія в тесті загальної ішемії

Сполук	Доза (мг/кг) в.п.	Клітинна за- гибель у CA1 (оцінка)	Дія (%)
Контроль	-	5,00	
Сполука за Прикладом 76	30	2,40*	-52
Контроль	-	5,00	
Сполука за Прикладом 85	30	2,70*	-46
Контроль	-	4,40	
Сполука за Прикладом 90	30	2,73*	-38

\*p&lt;0,05 щодо контролю, U-тест Манна-Уїтні

Результати вищенаведених експериментів демонструють, що сполуки за винаходом значно зменшують клітинну загибель в області CA1 гіпокампу у тварин, що перенесли загальну ішемію головного мозку. Ці результати доводять, що тестуєма сполука володіє значною нейропротективною дією.

На основі вищенаведених експериментів нові сполуки за винаходом можуть бути ефективні для лікування деяких розладів центральної нервової системи і серцево-судинної системи. Такі розлади центральної нервової системи включають різні форми тривоги (загальний тривожний розлад, компульсивний розлад, паніку, посттравматичний стресовий розлад, соціальну фобію, депресію, погіршення розумових здібностей після загибелі клітин мозочка (наприклад, хвороба Альцгеймера, удар, деменції). Крім того, сполуки за винаходом підходять для лікування серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертензії. Додаткові дії сполук за винаходом включають порушення слуху і шум у вухах, що виникають як побічні ефекти терапії.

Несподівано, на відміну від сполук попереднього рівня техніки, що містять схожу структуру, сполук за винаходом не діють на 5-HT<sub>1A</sub> рецептора. Вони демонструють значне зв'язування з 5-HT<sub>2c</sub> рецепторами, що, як думають, відіграють роль у патологічному механізмі занепокоєння. Дія сполук за винаходом у відношенні α<sub>1</sub> рецептора свідчить про те, що вони можуть бути використані

для лікування серцево-судинних захворювань. Вивільнення дофаміну, що викликає активність у внутрішньому вусі морської свинки вказує на те, що вони корисні для лікування порушення слуху і шуму у вухах.

Додаткові деталі даного винаходу запропоновані в наступних прикладах без обмеження обсягу винаходу до зазначених прикладів.

#### Приклад 1

5-хлор-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують з 5-хлороксиндолу у відповідності зі способами відомими з літератури [B. Volk, T. Mezei, Gy Simig Synthesis 2002, 595]. 1,68г (0,01моль) 5-хлороксиндол розчиняють у 20мл етанолу і до розчину додають 1,0г ренеєвського нікелю. Суміші дають можливість вступати в реакцію в автоклаві при 110°C протягом 36 годин. Каталізатор потім відфільтровують, розчинник упарюють і залишок перекристалізують із суміші гексану і етилацетату.

Вихід: 0,86г білого порошку (44%).

Т.пл.: 121-123°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3156, 1701 (C=O), 782cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 9,27 (br s, 1H, NH), 7,21 (1H, s, H-4), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-6), 6,85 (d, 1H, J=8,1 Гц, H-7), 3,47 (t, 1H, J=5,5 Гц, H-3), 2,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,92 (t, 3H, J=7,0 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 180,5, 140,4, 131,2, 127,8, 127,6, 124,5, 110,7, 47,5, 23,5, 9,9млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO (195,65):

Розраховано: C 61,39, H 5,15, N 7,16, Cl 18,12%.

Виявлено: C 61,16, H 5,10, N 6,93, Cl 18,11%.

#### Приклад 2

5-бром-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

3-Етилоксиндол (16,1г; 0,10 моль) розчиняють у 350мл ацетонітрилу, розчин прохолоджують до 0°C, і до нього протягом 2 годин при тій же самій температурі капають розчин N-бромсукциніміду (17,8г; 0,10 моль) у 150мл ацетонітрилу. Реакційну суміш спочатку перемішують при 0°C протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин упарюють, білу речовину, виділену в кристалічній формі, екстрагують дихлорметаном і 1М розчином NaOH і органічну фазу знову екстрагують підлуженою водою для видалення сукциніміду. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випарюють. Виділену білу речовину перекристалізують із суміші гептану і етилацетату.

Вихід: 15,24г білого порошку (63%).

Т.пл.: 125-127°C (гептан-етилацетат).

ІК (KBr): 3154, 1700 (C=O), 812cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,90 (1H, s), 7,36-7,32 (2H, m), 6,81 (1H, d, J=8,9 Гц), 3,43 (1H, t, J=5,8 Гц), 2,03 (2H, q, J=7,4 Гц), 0,92 (3H, t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 180,3, 140,8, 131,6, 130,7, 127,2, 114,9, 111,2, 47,2, 23,4, 9,9млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO (240,10):

Розраховано: C 50,03, H 4,20, N 5,83, Br 33,28%.

Виявлено: C 50,16, H 4,20, N 5,85, Br 32,70%.

#### Приклад 3

Дигідрохлорид 4-(4-пиримідин-2-іл-піперазин-1-іл)бут-2-ин-1-олу

2-(Піперазин-1-іл)пиримідин (10,8г; 66 ммоль) відміряють у пропарпловий спирт (3,9мл; 66 ммоль), до нього додають моногідрат ацетату міді (II) (0,75г; 3,8 ммоль) і в реакційну суміш при перемішуванні капають за допомогою піпетки 37% водяний формалін (20мл, 265 ммоль). Зелену суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім її прохолоджують, до неї додають воду і хлороформ і відфільтровують блідо-зелену речовину, нерозчинну в обох фазах. Водяну фазу двічі екстрагують хлороформом, органічні фази поєднують, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Коричневу олію, що залишилася, розчиняють у етилацетаті і до нього при перемішуванні капають розчин 2-х мольного еквіваленту хлористого водню в ізопропанолі. Виділену білу сіль відфільтровують, перемішують у гарячому ізопропанолі, прохолоджують і фільтрують.

Вихід: 12,7г білого порошку (63%).

Т.пл.: 187-188°C (метанол).

ІК (KBr): 3295, 1625cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 12,1 (br s, 1H), 8,54 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,12 (br s, 4H), 6,88 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,62-3,48 (m, 4H), 3,20 (m, 2H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 159,1, 158,2, 111,5, 90,5, 73,1, 49,8, 49,2, 44,9, 40,9млн<sup>-1</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (305,21)

#### Приклад 4

Дигідрохлорид 4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ин-1-олу

1-(2-метоксифеніл)піперазин (12,7г; 66 ммоль) відміряють у пропарпловий спирт (3,9мл; 66 ммоль), до нього додають моногідрат ацетату міді (II) (0,75г; 3,8 ммоль), і в реакційну суміш при перемішуванні капають за допомогою піпетки 37% водяний формалін (20мл, 265 ммоль). Зелену суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім її прохолоджують, до неї додають воду і хлороформ і відфільтровують блідо-жовту речовину, нерозчинну в обох фазах. Водяну фазу двічі екстрагують хлороформом, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію й упарюють. Коричневу олію, що залишилася, розчиняють у етилацетаті і до нього при перемішуванні капають розчин 2-х мольного еквіваленту хлористого водню в ізопропанолі. Виділену білу сіль відфільтровують, гарячою розчиняють в ізопропанолі, прохолоджують і фільтрують.

Вихід: 16,3г білого порошку (74%).

Т.пл.: 179-181°C (етилацетат-етанол).

ІК (KBr): 3324, 2853cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O, дисукцинімідилсуберат (ДСС), 400 МГц): 7,45 (m, 2H), 7,25 (dd, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (dt, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 4,41 (t, J=1,7 Гц, 2H), 4,33 (t, J=1,7 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (br s, 8H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (D<sub>2</sub>O, ДСС, 101 МГц): 154,3, 134,6, 124,1, 122,8, 115,5, 92,4, 75,0, 58,4, 52,1, 51,7, 48,8млн<sup>-1</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (333,26).

## Приклад 5

Дигідрохлорид 4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ин-1-олу

1-(3-хлорфеніл)піперазин (19,7г; 0,10 моль) відміряють пропаргіловий спирт (11,8мл; 0,20 моль), до нього додають моногідрат ацетату міді (II) (1,0г; 5,2 ммоль) і в реакційну суміш при перемішуванні капають за допомогою піпетки 37% водяний формалін (50мл). Зелену суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім її прохолоджують, до неї додають воду і хлороформ і відфільтровують блідо-зелену речовину, нерозчинну в обох фазах. Водяну фазу двічі екстрагують хлороформом, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію й упарюють. Коричневу олію, що залишилася, розчиняють у етилацетаті і до нього при перемішуванні капають розчин 2-х мольного еквіваленту хлористого водню в етилацетаті. Виділену білу сіль відфільтровують, гарячою розчиняють в ізопропанолі, прохолоджують і фільтрують.

Вихід: 26,6г білого порошку (79%).

Т.пл.: 171-173°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 200 МГц): 8,6 (2H, br s), 7,28 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,07 (1H, s), 6,95 (1H, d, J=2,0 Гц), 6,87 (1H, d, J=2,0 Гц), 4,23 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,95 (2H, br s), 3,55 (2H, br s), 3,22 (4H, br s)млн<sup>-1</sup>.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (337,68).

## Приклад 6

Дигідрохлорид 4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бут-2-ин-1-олу

1-фенілпіперазин (16,2г; 0,10 моль) відміряють у пропаргіловий спирт (11,8мл; 0,20 моль), до нього додають моногідрат ацетату міді (II) (1,0г; 5,2 ммоль) і в реакційну суміш при перемішуванні капають за допомогою піпетки 37% водяний формалін (50мл). Зелену суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім її прохолоджують, до неї додають воду і хлороформ і відфільтровують блідо-зелену речовину, нерозчинну в обох фазах. Водяну фазу двічі екстрагують хлороформом, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію й упарюють. Коричневу олію, що залишилася, розчиняють у етилацетаті і до нього при перемішуванні капають розчин 2-х мольного еквіваленту хлористого водню в етилацетаті. Виділену білу сіль відфільтровують, гарячою розчиняють в ізопропанолі, прохолоджують і фільтрують.

Вихід: 18,5г білого порошку (61%).

Т.пл.: 190-193°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 200 МГц): 7,4 (2H, br s), 7,30 (2H, t, J=7,3 Гц), 7,15 (2H, t, J=8,3 Гц), 6,95 (1H, t, J=7,8 Гц), 4,24 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,83 (2H, br s), 3,58 (2H, br s), 3,28 (2H, brs)млн<sup>-1</sup>.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (303,23).

## Приклад 7

Дигідрохлорид 2-[4-(4-хлорбут-2-иніл)піперазин-1-іл]пиримідину

До тіонілхлориду (30мл; 0,41 моль) шпателем при перемішуванні невеликими порціями додають дигідрохлорид 4-(4-пиримідин-2-іл піперазин-1-іл)бут-2-ин-1-олу (9,61г; 31,5 ммоль). По завершенні додавання реакційну суміш нагрівають до

температури дефлегмації. Можна спостерігати інтенсивне газоутворення, вихідна речовина розчиняється і продукт відокремлюють у формі солі. До реакційної суміші додають 15мл толуолу і її перемішують до припинення газоутворення (приблизно півгодини). Суміш потім прохолоджують, білосніжний порошок фільтрують, промивають етилацетатом і сушать.

Вихід: 8,77г білого порошку (86%).

Т.пл.: 178-179°C (етанол).

IK (KBr): 1622см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 12,4 (s, 1H), 8,49 (d, J=4,9 Гц, 2H), 6,82 (t, J=4,8 Гц, 6,7 (br s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 2H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 160,1, 158,3, 111,5, 85,5, 75,7, 49,9, 44,6, 40,5, 30,7млн<sup>-1</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (323,65).

## Приклад 8

Дигідрохлорид 1-(4-хлорбут-2-иніл)-4-(2-метоксифеніл)піперазину

До тіонілхлориду (40мл; 0,55 моль) шпателем при перемішуванні невеликими порціями додають дигідрохлорид 4-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)бут-2-ин-1-олу (13,3г; 40 ммоль). По завершенні додавання реакційну суміш нагрівають до температури дефлегмації. Можна спостерігати інтенсивне газоутворення, вихідна речовина розчиняється і продукт відокремлюють у формі солі. До реакційної суміші додають 30мл толуолу і її перемішують до припинення газоутворення. Суміш потім прохолоджують, білий порошок фільтрують, промивають етилацетатом і сушать.

Вихід: 12,52г білого порошку (89%).

Т.пл.: 174-175°C (CH<sub>3</sub>CN).

IK (KBr): 2400, 2200см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O, ДСС, 200 МГц): 7,51-7,43 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (br s, 8H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (D<sub>2</sub>O, ДСС, 50 МГц): 154,3, 134,2, 132,2, 124,2, 122,9, 115,6, 89,6, 75,7, 58,5, 52,1, 48,7, 32,3млн<sup>-1</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (351,70).

## Приклад 9

1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-ізопропіліден-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

1-(2,6-дихлорфеніл)оксиндол (27,8г; 0,10 моль) розчиняють у 300мл ацетону, піролідін (10мл; 0,12 моль) відміряють у розчин і його нагрівають до температури дефлегмації. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин і розчин упарюють. Продукт, виділений у кристалічній формі, розчиняють у дихлорметані, двічі екстрагують 10% хлористим воднем, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, очищують сланцюватим вугіллям, фільтрують і упарюють. Продукт використовують для каталітичного гідрування без перекристалізації. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації з етилацетату.

Вихід: 31,82г жовтих кристалів (97%).

Т.пл.: 180-182°C (етилацетат).

IK (KBr): 1700 (C=O), 793см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 2,46 (3H, s), 2,66 (3H, s), 6,40 (1H, dd, J=0,6, 7,8 Гц), 7,09 (1H, at, J=1,2, 7,6 Гц), 7,17 (1H, dt, J=1,0, 7,6 Гц), 7,35 (1H, dd, J=7,6, 8,7 Гц), 7,50 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,64 (1H, d, J=7,5 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 23,4, 25,4, 108,5, 122,0, 122,3, 123,7, 123,8, 127,6, 128,9, 130,4, 130,9, 135,9, 140,0, 156,1, 166,2млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO (318,21):

Розраховано: С 64,17, Н 4,12, Cl 22,28, N 4,40%.

Виявлено: С 64,02, Н 4,11, Cl 22,14, N 4,39%.

Приклад 10

1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-ізопропіл-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Оксиндол 1-(2,6-дихлорфеніл)-3-ізопропілідену (23,7г; 75 ммоль) розчиняють у 170мл метанолу, до нього додають 5% паладій на сланцюватому куті (2,0г) і реакційну суміш перемішують в автоклаві протягом 3 годин при кімнатній температурі при вихідному тиску водню 15\*10<sup>5</sup>Па (15 бар). Потім її очищують сланцюватим вугіллям, фільтрують і упарюють. Жовта олія, що залишилася, кристалізується при тритурації з гексаном. Продукт перемішують в гексані, фільтрують, сушать і використовують без додаткового очищення.

Вихід. 19,6г не зовсім білого порошку (82%).

Т.пл.: 138-140°C (етилацетат).

IK (KBr): 1720 (C=O), 752см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 7,49 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,37 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (dt, J=0,9, 7,5 Гц, 1H), 6,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,64 (d, J=3,5 Гц, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,20 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=7,0 Гц, 3H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 175,8, 142,8, 135,5, 135,4, 130,6, 130,5, 129,0, 128,9, 127,7, 127,6, 122,7, 121,7, 108,8, 51,7, 31,0, 20,1, 18,7млн<sup>-1</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO (320,22).

Приклад 11

Моногідрохлорид 1-(2,6-дихлорфеніл)-3-ізопропіл-3-[4-(4-пиримидин-2-ілпіперазин-1-іл)бут-2-иніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Гідрид натрію (2,7г; 55% суспензія; 62 ммоль) тричі промивають по 10мл гексану для видалення суспендованої олії і суспендують у 100мл диметилформаміду (ДМФ) при кімнатній температурі. До нього невеликими порціями додають 1-(2,6-дихлорфеніл)-3-ізопропілоксиндол (5,0г; 15,6 ммоль). Після припинення газоутворення до нього невеликими порціями додають дигідрохлорид 2-[4-(4-хлорбут-2-иніл)піперазин-1-іл]пиримідину (4,88г; 15,1 ммоль). Суміші дають можливість реагувати протягом 1 години. Потім до неї додають 2мл води для розкладання надлишку гідриду натрію. Суміш екстрагують водою і діетиловим ефіром і водяну фазу знову екстрагують простим ефіром. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію й упарюють. Отриману в такий спосіб жовтуватокоричневу олію очищають шляхом колоночної хроматографії з використанням у якості елюента етилацетат. Чисту речовину розчиняють у 100мл діетилового ефіру і до розчину при перемішуванні капають розчин 1-ого мольного еквіваленту хлори-

стого водню. Виділену сіль гідрохлорид фільтрують, промивають невеликою кількістю ізопропілового спирту і гексаном і сушать у вакуумному пістолеті.

Вихід: 3,02г білого порошку (37%).

Т.пл.: 171-173°C.

IK (KBr): 2364, 1722 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 13,3 (1H, s), 8,35 (2H, d, J=4,7 Гц), 7,54-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,28 (1H, d, J=6,8 Гц), 7,11 (1H, dt, J=1,2, 7,6 Гц), 6,91 (1H, dt, J=0,9, 7,6 Гц), 6,62 (1H, t, J=4,8 Гц), 6,40 (1H, d, J=7,8 Гц), 4,85, 4,76 (2x1H, d, J=14,4 Гц), 3,83, 3,68 (2x1H, d, 17,1 Гц), 3,62, 3,59 (2x1H, d, J=11,7 Гц), 3,14, 3,01 (2x1H, d, J=11,0 Гц), 2,97, 2,91 (2x1H, d, J=17,1 Гц), 2,88 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,30 (1H, q, J=6,9 Гц), 1,03 (3H, d, J=6,9 Гц), 0,98 (3H, d, J=6,9 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 176,4, 157,7, 150,8, 142,2, 135,1, 135,0, 130,8, 130,1, 129,9, 129,3, 129,2, 128,3, 124,0, 123,0, 111,2, 109,1, 88,8, 69,2, 54,8, 49,5, 46,4, 40,3, 34,9, 25,7, 17,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (570,95):

Розраховано: С 61,01, Н 5,30, Cl 18,63, N 12,27%.

Виявлено: С 59,81, Н 5,28, Cl 18,41, N 11,90%.

Приклад 12

(Е)-1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-(4-метилбензиліден)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

1-(2,6-дихлорфеніл)оксиндол (22,24г; 80 ммоль) і 4-метилбензальдегід (10,0г; 84 ммоль) розчиняють у 250мл толуолу, у розчин відміряють піролідін (4,0мл; 0,30 моль), і суміш нагрівають до температури дефлегмації. Її кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, дають можливість прохолоджуватися, двічі екстрагують 10% хлоридом водню, толуолову фазу сушать над сульфатом натрію, очищають сланцюватим вугіллям, фільтрують, промивають на фільтрі толуолом і упарюють. Оранжево-червона олія, що залишилася, стає кристалічною при тритурації з гексаном. Речовину перемішують у гексані, фільтрують і промивають гексаном. Продукт використовують для каталітичного гідрування без перекристалізації.

Вихід: 18,59г жовтого кристалу (61%).

Т.пл.: 201-202°C (етилацетат).

IK (KBr): 1716 (C=O), 791см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 2,44 (3H, s), 6,41 (1H, d, J=7,9 Гц), 6,95 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,18 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,30 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,37 (1H, t, J=7,7 Гц), 7,51 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,64 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,81 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,96 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 21,6, 109,2, 121,4, 122,4, 123,0, 125,5, 128,9, 129,3, 129,5, 129,6, 130,5, 130,6, 131,8, 135,7, 138,8, 140,2, 142,1, 167,2млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO (380,28):

Розраховано: С 69,49, Н 3,98, Cl 18,65, N 3,68%.

Виявлено: С 69,53, Н 4,03, Cl 18,49, N 3,67%.

Приклад 13

1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-(4-метилбензил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

1-(2,6-Дихлорфеніл)-3-(4-метилбензиліден)оксиндол (12,0г; 31,6 ммоль) розчиняють у 170мл

етанолу і насичують в автоклаві з використанням каталізатора 5% паладію на сланцюватому вугіллі (2,0г) при тиску водню  $10 \times 10^5$  Па (10 бар) Реакція протікає протягом 2 годин. Каталізатор потім відфільтровують, суміш очищають сланцюватим вугіллям і випарюють. Продукт кристалізується у формі не зовсім білого порошку.

Вихід: 10,21г не зовсім білого порошку (84%).

Т.пл.: 123-124°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 1718 (C=O),  $753\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 400 МГц): 7,47 (dd, J=1,4, 8,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=1,4, 8,2 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,97 (dt, J=0,9, 7,5 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,96 (dd, J=4,5, 9,2 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=9,2, 13,7 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 101 МГц): 175,5, 142,4, 136,2, 135,5, 135,4, 134,5, 130,6, 130,1, 129,5, 129,0, 128,9, 128,8, 127,9, 126,2, 125,0, 122,6, 108,9, 47,2, 36,5, 21,0млн $^{-1}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$  (382,29).

Приклад 14

Діоксалат 1-(2,6-дихлорфеніл)-3-[4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бут-2-иніл]-3-(4-метилбензил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Гідрид натрію (2,0г; 55% суспензія; 46 ммоль) тричі промивають по 10мл гексану для видалення суспендованої олії і суспендують у 50мл ДМФ при кімнатній температурі. До нього невеликими порціями додають 1-(2,6-дихлорфеніл)-3-(4-метилбензил)оксиндол (5,0г; 13 ммоль) і після припинення газоутворення невеликими порціями додають дигідрохлорид 1-(4-хлорбут-2-иніл)-4-(2-метоксифеніл)піперазину (4,61г; 13 ммоль). Через 1 годину до реакційної суміші додають 2мл води для розкладання надлишку гідриду натрію. Суміш екстрагують водою і етилацетатом, органічну фазу підкислюють 10об. % розчином хлористого водню і кислую водяну фазу знову підлужнюють 25об. % розчином аміаку й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють. Жовтувато-коричневу олію, що залишилася, (7,0г; 11,2 ммоль) розчиняють у 70мл гарячого етилацетату й у нього капають розчин дигидрату щавлевої кислоти (2,82г; 22,4 ммоль) у 30мл гарячого етилацетата. Після охолодження реакційної суміші сіль діоксалат виділяють. Її відфільтровують і промивають етилацетатом і гексаном.

Вихід: 7,88г білого порошку (75%).

Т.пл.: 167-170°C.

IK (KBr): 1712 (C=O),  $753\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMC, 400 МГц): 7,60 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=2,2, 7,3 Гц), 7,48-7,41 (1H, m), 7,47 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,21-7,13 (2H, m), 7,06 (1H, dt, J=0,9, 1,8 Гц), 6,98-6,89 (3H, m), 6,86 (2H, d, J=7,9 Гц), 6,81 (2H, d, J=8,1 Гц), 6,26 (1H, dd, J=1,2, 8,3 Гц), 4,09, 3,94 (2x1H, d, J=16,0 Гц), 3,82 (3H, s), 3,38, 3,22 (2x1H, d, J=13,3 Гц), 3,09, 2,99 (2x1H, d, J=16,8 Гц), 3,4-3,0 (8H, br s), 2,18 (3H, s)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMC, 101 МГц): 178,5, 164,3, 154,0, 143,4, 140,5, 137,7, 133,0, 132,7, 131,7, 131,5, 131,1, 130,8, 130,4, 130,3, 130,3, 129,8, 129,0, 126,2, 125,6, 124,7, 122,3, 120,8, 120,1,

113,1, 110,0, 88,5, 72,6, 56,2, 54,0, 52,5, 48,9, 47,3, 42,8, 28,8, 21,2млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{10}$  (804,69):

Розраховано: C 61,20, H 4,89, Cl 8,81, N 5,22%.

Виявлено: C 61,12, H 5,00, Cl 8,73, N 5,25%.

Приклад 15

3-етил-3-(проп-2-иніл)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

У колбу, яку продули аргоном, відміряють 2,5 М н-бутиллітій (60мл; 0,15 моль). У неї додають 40мл ТГФ і розчин прохолоджують у крижаній лазні із сухим ацетоном до -78°C. При цій температурі в неї при перемішуванні капають розчин 3-етилноксиндолу (9,66г; 0,06 моль) у 50мл ТГФ, перемішують протягом ще 10 хвилин, у неї капають пропаргільбромід (4,7мл; 0,063 моль) і розчину дають можливість нагрітися до кімнатної температури. Потім його перемішують протягом ще 3 годин, у нього капають 20мл етанолу для розкладання надлишку бутиллітію. Розчин дистилують за допомогою роторного випарника й олію, що залишилася, екстрагують водою і етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію. Олію, що залишилася, кристалізують шляхом тритурації з гексаном. Виділені не зовсім білі кристали перемішують у 50мл гексану для видалення надлишку пропаргільброміду, фільтрують і промивають гексаном. Продукт використовують для наступних реакцій без перекристалізації.

Вихід: 10,87г білого порошку (91%).

Т.пл.: 108-110°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 3308, 3150,  $1719\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 200 МГц): 9,19 (br s, 1H, NH), 7,36 (dt, 1H, J=7,3, 0,7 Гц, H-4), 7,24 (dt, 1H, J=7,7, 1,5 Гц, H-6), 7,07 (dt, 1H, J=1,1, 1,1 Гц, H-5), 6,96 (d, 1H, J=7,7 Гц, H-7), 2,65 (dq, 2H, J=16,5, 2,6 Гц,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 2,10-1,88 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,94 (t, 1H, J=2,6 Гц, CH), 0,67 (t, 3H, J=13 Гц,  $\text{CH}_3$ )млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 50 МГц): 181,4, 141,2, 131,4, 128,1, 123,6, 122,4, 109,8, 79,5, 70,7, 52,3, 29,1, 27,0, 8,6млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$  (199,25)

Розраховано: C 78,36, H 6,58, N 7,03%.

Виявлено: C 78,29, H 6,55, N 6,99%.

Приклад 16

3-етил-1-метил-3-(проп-2-иніл)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Гідрид натрію (3,71г; 55% суспензія; 85 ммоль) тричі промивають по 10мл гексану і суспендують у 70мл ДМФ. Реакційну суміш прохолоджують до 0-2°C, і при цій температурі в неї капають розчин 3-етил-3-(проп-2-иніл)оксиндолу (15,0г; 75 ммоль) у 60мл ДМФ. По завершенню виділення водню в реакційну суміш капають метиліодид (5,3мл; 85 ммоль), її перемішують протягом 3 годин, у неї капають 5мл води для розкладання надлишку гідриду натрію й екстрагують водою і діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, очищають сланцюватим вугіллям, фільтрують і упарюють. Олію не зовсім жовту, що залишилася, кристалізували шляхом тритурації з гексаном.

Вихід: 12,21г жовтувато-білого порошку (76%).

Т.пл.: 79-81°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 2970, 2930, 1710 (C=O)см $^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 200 МГц): 7,39 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,30 (dt, J=1,1, 7,7, 1H), 7,09 (dt, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,71, 2,51 (dd, J=2,5, 16,5 Гц, 2H), 2,00 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,92 (t, J=2,8 Гц, 1H), 0,59 (t, J=7,5 Гц, 3H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 50 МГц): 178,5, 143,8, 130,9, 128,1, 123,2, 122,4, 107,7, 79,5, 70,4, 51,5, 29,0, 26,9, 26,0, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO (213,28):

Розраховано: С 78,84, Н 7,09, N 6,57%.

Виявлено: С 78,44, Н 7,08, N 6,52%.

Приклад 17

1-бензил-3-етил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Гідрид натрію (3,71г; 55% суспензія; 85 ммоль) тричі промивають по 10мл гексану і суспендують у 70мл ДМФ. Реакційну суміш прохолоджують до 0-2°C і при цій температурі до неї капають розчин 3-етил-3-(проп-2-ініл)оксиндолу (15,0г; 75 ммоль) у 60мл ДМФ. Після завершення утворення водню в суміш капають бензилхлорид (9,5мл; 75 ммоль). Її перемішують протягом 2 годин, у неї капають 5мл води для розкладання надлишку гідриду натрію й екстрагують водою і діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, очищують сланцюватим вугіллям, фільтрують і випарюють. Блідо-жовта олія, що залишилася, кристалізується при тритурації з гексаном.

Вихід: 18,71г не зовсім білого порошку (86%).

Т.пл.: 79-80°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 1703 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 7,38-7,20 (m, 6H), 7,17 (dt, J=1,2, 7,7 Гц, 1H), 7,05 (dt, J=1,0, 7,6 Гц, 1H), 6,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96, 4,90 (d, J=15,7 Гц, 2H), 2,75, 2,62 (dd, J=2,7, 16,5 Гц, 2H), 2,02 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,87 (t, J=2,7 Гц, 1H), 0,64 (t, J=7,4 Гц, 3H)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 178,6, 143,1, 135,9, 130,9, 128,6, 128,0, 127,5, 127,3, 123,3, 122,5, 108,9, 79,6, 70,6, 51,7, 43,7, 29,4, 27,2, 8,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO (289,38):

Розраховано: С 83,01, Н 6,62, N 4,84%.

Виявлено: С 82,91, Н 6,67, N 4,80%.

Спосіб А (Реакція Манніха гідрогену ацетилену з піперазинами)

У суміш відповідного N-заміщеного 3-пропаргілоксиндолу (50 ммоль), що відповідає піперазину (50 ммоль), 1,0г моногідрату ацетату міді (II) і 100мл етанолу капають 35% водяний розчин формаліну (50мл; 0,63 моль), і розчин кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Її фільтрують на скляному фільтрі G4 для видалення полімерного формальдегіду, упарюють і екстрагують водою і етилацетатом. Органічну фазу очищують сланцевим вугіллям, сушать над сульфатом натрію і випарюють. Блідо-жовту олію, що залишилася, очищують шляхом колоночної хроматографії з використанням у якості елюента етилацетату.

Спосіб очищення 1: основний продукт розчиняють у 200мл простого ефіру, невелику кількість осаду, що плаває, відфільтровують і в чистий розчин при кімнатній температурі протягом півгодини при інтенсивному перемішуванні капають розрахо-

вану кількість (1 або 2 мольних еквіваленти(ів)) розчину хлористого водню в простому ефірі, розведеним 50мл діетилового ефіру. Виділену білу сіль відфільтровують, промивають простим ефіром і гексаном і сушать у вакуумному пістолеті при кімнатній температурі протягом 3 годин. Якщо необхідно, сіль гідрохлорид перекристалізують.

Спосіб очищення 2: Якщо основний продукт не кристалізується при додаванні діетилового ефіру і не приводить до одержання добре фільтруємої солі з хлористим воднем, його розчиняють у 200мл гарячого етилацетату, і в нього протягом 10 хвилин при перемішуванні капають 1 мольний еквівалент розчину дигідрату щавлевої кислоти в 50мл гарячого етилацетату. Білу сіль оксалат виділяють при охолодженні. Її відфільтровують при кімнатній температурі, промивають етилацетатом і гексаном і сушать.

Приклад 18

Дигідрохлорид 3-етил-3-{4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ініл}-1-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом А шляхом застосування способу очищення 1 з 3-етил-1-метил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(2-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 189-192°C.

ІК (KBr): 2840, 1710 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): kb. 13,7 (1H, br s), 8,17 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,46 (1H, dt, J=1,5, 7,9 Гц), 7,37 (1H, dd, J=0,6, 7,3 Гц), 7,25 (1H, dd, J=1,1, 7,7 Гц), 7,11-7,03 (3H, m), 6,91 (1H, d, J=7,8 Гц), 4,8 (2H, m), 4,10 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,01 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,36 (1H, d, J=12,5 Гц), 3,29 (3H, s), 3,21 (1H d, J=12,5 Гц), 2,85, 2,78 (2H, d, J=16,8 Гц), 2,05-1,83 (2H, m), 0,60 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 178,0, 152,4, 144,2, 131,4, 130,6, 128,6, 128,0, 123,7, 123,4, 122,4, 121,6, 113,3, 108,0, 68,2, 55,9, 52,1, 48,5, 47,3, 47,1, 46,0, 29,6, 27,1, 26,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (490,48):

Розраховано: С 63,67, Н 6,78, Cl 14,46, N 8,57%.

Виявлено: С 62,99, Н 6,84, Cl 13,84, N 8,65%.

Приклад 19

Монооксалат 3-етил-1-метил-3-[4-(4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом А шляхом застосування способу очищення 2 з 3-етил-1-метил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піперазин-1-іл)піримідину.

Т.пл.: 119-121°C.

ІК (KBr): 3452, 1702 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 8,5 (2H, br s), 8,44 (2H, d, J=4,8 Гц), 7,35 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Гц), 7,13 (1H, dt, J=1,3, 7,7 Гц), 7,00 (1H, dt, J=0,9, 7,5 Гц), 6,74 (1H, d, J=7,8 Гц), 3,70 (4H, s), 3,48, 3,36 (1+1H, d, J=16,6 Гц), 3,07 (3H, s), 2,79, 2,60 (1+1H, d, J=16,3 Гц), 2,34-2,27 (4H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 0,46 (3H, t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.



<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 177,9, 162,5, 161,1, 158,2, 144,2, 130,8, 128,0, 123,2, 122,3, 110,6, 108,1, 82,9, 74,2, 52,3, 50,0, 45,8, 42,1, 29,4, 26,5, 25,9, 8,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (479,54):

Розраховано: С 62,62, Н 6,10, N 14,60%.

Виявлено: С 62,62, Н 6,08, N 14,30%.

Приклад 20

Монооксалат 3-[4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ініл]-3-етил-1-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом А шляхом застосування способу очищення 2, починаючи з 3-етил-1-метил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 69-72°C.

ІК (KBr): 3453, 1710 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,78 (3H, br s), 7,26-7,21 (4H, m), 7,08 (1H, dt, J=0,8, 7,5 Гц), 6,83-6,78 (3H, m), 3,7 (2H, br s), 3,26 (4H, br s), 3,20 (3H, s), 2,87 (4H, br s), 2,78 (1H, d, J=16,7 Гц), 2,71 (1H, d, J=16,7 Гц), 1,96-1,79 (2H, m), 0,58 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 178,2, 164,0, 148,3, 143,9, 130,6, 129,1, 128,1, 125,9, 122,9, 122,7, 117,7, 107,9, 86,5, 70,0, 52,4, 49,6, 46,7, 45,7, 30,0, 26,9, 26,1, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (512,01):

Розраховано: С 63,34, Н 5,91, Cl 6,92, N 8,21%.

Виявлено: С 63,43, Н 5,97, Cl 6,99, N 8,20%.

Приклад 21

Монооксалат 3-етил-1-метил-3-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом А шляхом застосування способу очищення 2 з 3-етил-1-метил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-фенілпіперазину.

Т.пл.: 73-76°C.

ІК (KBr): 3453, 1710 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,71 (3H, br s), 7,32-7,22 (4H, m), 7,08 (1H, dt, J=0,8, 7,5 Гц), 6,94 (1H, t, J=7,3 Гц), 6,89 (2H, d, J=7,9 Гц), 6,81 (1H, d, J=7,7 Гц), 3,77 (2H, s), 3,31 (4H, br s), 3,20 (3H, s), 2,95 (4H, br s), 2,79 (1H, d, J=16,6 Гц), 2,71 (1H, d, J=16,6 Гц), 2,04-1,77 (2H, m), 0,58 (3H, t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 178,1, 163,5, 149,4, 143,9, 130,5, 129,2, 128,1, 122,9, 122,7, 121,1, 116,6, 108,0, 87,2, 69,2, 52,3, 49,7, 46,4, 45,6, 29,9, 26,8, 26,0, 8,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (477,57):

Розраховано: С 67,91, Н 6,54, N 8,80%.

Виявлено: С 67,20, Н 6,60, N 8,73%.

Приклад 22

Моногідроклорид 1-бензил-3-етил-3-[4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом А шляхом застосування способу очищення 1 з 3-етил-1-бензил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(2-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 199-202°C.

ІК (KBr): 2337, 1713 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 7,4-7,2 (5H, m), 7,25 (1H, dd, J=1,0, 7,3 Гц), 7,14 (1H, dt, J=1,3, 7,7 Гц), 7,10-7,04 (2H, m), 6,97-6,88 (3H, m), 6,81 (1H, d, J=7,7 Гц), 5,02, 4,92 (2H, d, J=15,4 Гц), 3,87 (3H, s), 3,64, 3,45 (2H, d, J=16,8 Гц), 3,35 (4H, br s), 2,88, 2,77 (2H, d, J=16,6 Гц), 3,00-2,60 (4H, s), 2,02, 1,91 (2H, m), 0,66 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 178,2, 151,8, 143,2, 138,7, 135,9, 130,5, 128,7, 128,2, 127,9, 127,7, 124,2, 123,1, 122,7, 121,2, 118,8, 111,3, 108,9, 88,0, 68,8, 55,2, 52,3, 50,0, 47,0, 45,8, 43,7, 29,9, 27,6, 8,8млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (530,12):

Розраховано: С 72,50, Н 6,85, Cl 6,69, N 7,93%.

Виявлено: С 72,16, Н 6,83, Cl 6,50, N 7,89%.

Приклад 23

Монооксалат 1-бензил-3-етил-3-[4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом А шляхом застосування способу очищення 2 з 3-етил-1-бензил-3-(проп-2-ініл)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піперазин-1-іл)піримідину.

Т.пл. 154-155°C

ІК (KBr): 1716(C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 10,83 (2H, br s), 8,39 (2H, d, J=4,8 Гц), 7,40-7,25 (5H, m), 7,15 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,02 (1H, dt, J=1,1, 7,7 Гц), 6,87 (1H, t, J=7,2 Гц), 6,70 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,64 (1H, t, J=4,8 Гц), 4,95 (1H, d, J=15,3 Гц), 4,77 (1H, d, J=15,3 Гц), 3,90 (4H, s), 3,71 (1H, d, J=16,8 Гц), 3,41 (1H, dt, J=16,8, 2,2 Гц), 2,88 (1H, d, J=16,6 Гц), 2,72 (1H, dt, J=16,6, 2,3 Гц), 2,50 (4H, br s), 1,96 (1H, m), 1,82 (1H, m), 0,63 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 178,2, 163,1, 160,8, 157,8, 143,1, 136,0, 130,5, 128,8, 128,3, 128,0, 127,9, 122,9, 122,7, 111,3, 108,7, 87,5, 69,1, 52,4, 49,6, 45,7, 43,8, 40,2, 30,2, 27,2, 8,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (555,64):

Розраховано: С 67,01, Н 5,99, N 12,60%.

Виявлено: С 66,44, Н 6,00, N 12,44%.

Спосіб Б (каталітичне гідронування потрійного зв'язку до простого зв'язку) Сполуку, що містить потрійний зв'язок, (6 ммоль) розчиняють у 20мл метанолу, відміряють в автоклав об'ємом 70мл, до неї додають 5% паладій на сланцюватому куті (0,30г), і насичення здійснюють при тиску водню 10\*10<sup>5</sup> Па (10 бар). Через 2 години розчин фільтрують і упарюють. Продукт, що залишився, являє собою жовту олію.

Спосіб очищення 1. Олію розчиняють у 200мл простого ефіру, невелику кількість осаду, що плаває, відфільтровують, і в чистий розчин при кімнатній температурі протягом напівгодини при інтенсивному перемішуванні капають розраховану кількість (1 мольний еквівалент) розчину хлористого водню в 50мл діетилового ефіру. Виділену білу сіль відфільтровують, промивають простим ефіром і гексаном і сушать у вакуумному пістолеті при кімнатній температурі протягом 3 годин. Якщо необхідно, сіль гідроклорид переокислюють.

Спосіб очищення 2. Якщо основний продукт не приводить до одержання добре фільтруємої солі з хлористим воднем, його розчиняють у 200мл гарячого етилацетату, і в нього протягом 10 хвилин при перемішуванні капають 1 мольний еквівалент розчину дигідрату щавлевої кислоти в 50мл гарячого етилацетату. Білу сіль оксалат виділяють при охолодженні. Її відфільтровують при кімнатній температурі, промивають етилацетатом і гексаном і сушать.

#### Приклад 24

Монооксалат 1-бензил-3-етил-3-[4-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Б шляхом застосування способу очищення 2 з 1-бензил-3-етил-3-[4-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл.: 145-146°C.

ІК (KBr): 1702(C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 10,0 (1H, br s), 7,30-7,20 (5H, m), 7,17 (1H, t, J=7,6 Гц), 7,13 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,05 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,61 (1H, t, J=4,8 Гц), 4,98, 4,83 (2H, d, J=15,6 Гц), 4,13 (4H, br s), 3,10 (4H, br s), 2,84 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,01-0,84 (2H, m), 0,59 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 179,7, 163,2, 160,8, 157,9, 143,1, 136,1, 131,4, 128,7, 127,8, 127,6, 127,4, 122,8, 122,7, 111,4, 108,9, 57,1, 53,2, 51,8, 43,7, 40,8, 36,9, 31,2, 23,4, 21,6, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (559,67):

Розраховано: C 66,53, H 6,66, N 12,51%.

Виявлено: C 65,88, H 6,65, N 12,45%.

#### Приклад 25

Монооксалат 1-бензил-3-етил-3-[4-(4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Б шляхом застосування способу очищення 2 з 1-бензил-3-етил-3-[4-(4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл.: 128-129°C.

ІК (KBr): 3432, 1704 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 7,32-7,21 (5H, m), 7,18 (1H, dt, J=1,3, 7,7 Гц), 7,13 (1H, d, J=6,5 Гц), 7,06 (2H, m), 6,90 (3H, m), 6,77 (1H, d, J=7,7 Гц), 5,7 (2H, br s), 4,99, 4,84 (2x1 H, d, J=15,4 Гц), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, dd, J=11,6, 27,6), 3,46 (2H, m), 3,25 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=10,6 Гц), 2,85 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,67 (2H, q, J=8,0 Гц), 0,95 (2H, m), 0,60 (3H t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 179,8, 163,0, 151,9, 143,1, 136,8, 136,1, 131,4, 129,6, 128,6, 127,8, 127,6, 127,6, 127,4, 122,8, 122,7, 121,1, 118,7, 111,6, 108,9, 57,0, 55,4, 53,4, 52,4, 47,5, 43,7, 36,9, 31,1, 23,4, 21,6, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (587,72):

Розраховано: C 69,49, H 7,03, N 7,15%.

Виявлено: C 69,08, H 6,94, N 7,13%.

#### Приклад 26

Моногідрохлорид 3-етил-1-метил-3-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Б шляхом застосування способу очищення 1 з 3-етил-1-метил-3-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл.: 219-222°C.

ІК (KBr): 2370, 1711 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 12,8 (1H, br s), 7,4-7,35 (4H, m), 7,28 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,18 (1H, m), 7,13 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,09 (1H, t, J=7,3 Гц), 6,85 (1H, d, J=7,8 Гц), 4,10 (2H, br s), 3,65-3,50 (6H, m), 3,21 (3H, s), 2,97 (2H, brs), 2,03-1,70 (6H, m), 1,07-0,89 (2H, m), 0,54 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 179,3, 143,7, 131,1, 129,7, 127,7, 125,5, 122,4, 118,8, 107,7, 56,6, 53,1, 50,1, 49,8, 48,4, 36,3, 30,7, 25,8, 23,2, 21,3, 8,2млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>O (428,02):

Розраховано: H 8,01, N 9,82%.

Виявлено: H 7,56, N 9,35%.

#### Приклад 27

Монооксалат 3-етил-1-метил-3-[4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Б шляхом застосування способу очищення 2 з 3-етил-1-метил-3-[4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл.: 150-152°C.

ІК (KBr): 1706(C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,7 (2H, br s), 8,33 (2H, d, J=4,8 Гц), 7,28 (1H, dt, J=1,8, 7,5 Гц), 7,12 (1H, dd, J=1,5, 7,2 Гц), 7,09 (1H, t, J=7,3 Гц), 6,84 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,60 (1H, t, J=4,8 Гц), 4,14 (4H, br s), 3,20 (3H s), 3,15 (4H, br s), 2,88 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,62 (2H, m), 0,54 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 179,7, 163,2, 160,8, 157,8, 143,9, 131,3, 127,9, 122,7, 122,6, 111,3, 107,9, 57,1, 53,3, 51,8, 40,7, 36,5, 31,0, 26,0, 23,4, 21,6, 8,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (483,57):

Розраховано: C 62,10, H 6,88, N 14,48%.

Виявлено: C 61,99, H 6,89, N 14,45%.

Спосіб В (бромовання бутинольних сполук)

Відповідний заміщений дигідрохлорид піперазин-1-ілбут-2-ин-1-олу (20 ммоль) відміряють у 50мл триброміду фосфору і дають реагувати протягом 2 годин при 100°C. Її прохолоджують, до неї додають 20мл дихлорметану, не зовсім білу речовину фільтрують і використовують для реакції зв'язування без додаткового очищення.

#### Приклад 28

Дигідрохлорид 1-(4-бромбут-2-ініл)-4-(2-метоксибеніл)піперазину

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом В з дигідрохлориду 4-[4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ин-1-олу.

Т.пл.: 185-190°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 200 МГц): 9,8 (2H, br s), 7,14-6,88 (4H, m), 4,47 (2H, s), 4,42 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,00-3,71 (8H, m)млн<sup>-1</sup>.

Приклад 29

Дигідрохлорид 2-[4-(4-бромбут-2-ініл)піперазин-1-іл]піримідину

Зазначену в заголовку сполуку одержують у відповідності зі способом В з дигідрохлориду 4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)бут-2-ин-1-олу.

Т.пл.: 148-151°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 200 МГц): 8,56 (2H, m), 8,4 (2H, br s), 6,87 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,06 (2H, m), 3,8-3,1 (8H, m)млн<sup>-1</sup>.

Приклад 30

Дигідрохлорид 1-(4-бромбут-2-ініл)-4-фенілпіперазину

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом В з дигідрохлориду 4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бут-2-ин-1-олу.

Т.пл.: 195-200°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 200 МГц) 9,5 (2H, m), 7,27 (2H, t, J=8,0 Гц), 7,02 (2H, d, J=7,9 Гц), 6,92 (1H, t, J=7,0 Гц), 4,43 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,0-3,0 (8H, m)млн<sup>-1</sup>.

Приклад 31

Дигідрохлорид 1-(4-бромбут-2-ініл)-4-(3-хлорфеніл)піперазину

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом В з дигідрохлориду 4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ин-1-олу.

Т.пл.: 168-170°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 200 МГц): 8,4 (2H, m), 7,28 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,07 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,89 (1H, d, J=8,4 Гц), 4,41 (4H, br s), 4,0 (2H, br s), 3,6 (2H, br s), 3,2 (2H, br s)млн<sup>-1</sup>.

Спосіб Г (зв'язування 3-етиллоксиндолу з бромбутинільними сполуками)

Гідрид натрію (6,75г; 50% суспензія; 0,14 моль) тричі промивають по 20мл гексану і суспендують у 50мл ДМФ. Реакційну суміш прохолоджують до -20°C і до неї при тій же самій температурі капають розчин 3-етиллоксиндолу (6,45г; 0,04 ммоль) у 25мл ДМФ. Коли утворення водню припиняється, до неї при -20°C капають сіль гідрохлорид відповідної бромосполуки, що містить потрібний зв'язок (0,04 моль), розчинену в 75мл ДМФ. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин, до неї капають 5мл води для розкладання надлишку гідриду натрію, і суміш екстрагують водою і діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, очищають сланцюватим вугіллям, фільтрують і випарюють. Блідо-жовту олію, що залишилася, очищають шляхом колоночної хроматографії з використанням у якості елюента суміші 10:1 дихлорметану і метанолу.

Спосіб очищення 1. Якщо продукт, очищений шляхом колоночної хроматографії, кристалізується при ритурізації з діетиловим ефіром, його відфільтровують і перекристалізовують із суміші гексану і етилацетату. Бажані сполуки одержують у формі білих кристалів.

Спосіб очищення 2. Якщо основний продукт не кристалізується при додаванні діетилового ефіру, його розчиняють у 100мл гарячого етилацетату, і в нього протягом 10 хвилин при перемішуванні ка-

пають 1 мольний еквівалент розчину дигідрату шавлевої кислоти в 50мл гарячого етилацетату. Білу сіль оксалат виділяють при охолодженні. Її відфільтровують при кімнатній температурі, промивають етилацетатом і гексаном і сушать.

Приклад 32

Монооксалат 3-етил-3-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Г шляхом застосування способу очищення 2 з дигідрохлориду 1-(4-бромбут-2-ініл)-4-фенілпіперазину.

Т.пл.: 94-95°C.

ІК (KBr): 3210, 1715 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 9,99 (1H, br s), 7,28-7,20 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=7,3 Гц), 7,06 (1H, t, J=7,5 Гц), 6,99-6,86 (5H, m), 3,84, 3,67 (2x1 H, d, J=16,5 Гц), 3,27 (4H, br s), 2,89 (4H, br s), 2,76, 2,62 (2x1 H, d, J=16,4 Гц), 1,87 (2H, m), 0,63 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 180,7, 164,3, 149,6, 142,3, 131,1, 129,2, 127,9, 122,7, 122,1, 120,9, 116,6, 110,7, 86,9, 69,5, 53,3, 49,9, 46,4, 45,6, 29,7, 27,2, 8,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (463,54):

Розраховано: C 67,37, H 6,31, N 9,07%.

Виявлено: C 66,71, H 6,18, N 8,90%.

Приклад 33

Монооксалат 3-етил-3-[4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Зазначену в заголовку сполуку одержують у відповідності зі способом Г шляхом застосування способу очищення 2 з дигідрохлориду 2-[4-бромбут-2-ініл]піперазин-1-іл]піримідину.

Т.пл.: 147-149°C.

ІК (KBr): 1714 (C=O), 1644, 1227, 754см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 10,4 (1H, s), 9,8 (2H, br s), 8,36 (2H, d, J=4,8 Гц), 7,23(1 H, d, J=7,1 Гц), 6,93 (1H, dt, J=1,2, 7,6 Гц), 6,84 (1H, dt, J=0,9, 7,4 Гц), 6,67 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,64 (1H, t, J=4,8 Гц), 3,69 (4H, br s), 3,44 (2H, s), 2,70, 2,51 (2x1 H, d, J=16,4 Гц), 2,44 (4H, m), 1,80-1,60 (2H, m), 0,45 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 179,8, 163,2, 142,7, 131,5, 127,3, 123,6, 121,7, 110,8, 109,4, 109,4, 83,8, 73,4, 52,4, 50,0, 45,7, 41,7, 29,3, 26,7, 8,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (465,51):

Розраховано: C 61,92, H 5,85, N 15,04%

Виявлено: C 61,17, H 5,84, N 14,86%.

Приклад 34

3-етил-3-[4-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)бут-2-ініл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Г шляхом застосування способу очищення 1 з дигідрохлориду 1-(4-бромбут-2-ініл)-4-(2-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 161-163°C.

ІК (KBr): 3077, 1715 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 9,19 (1H, s), 7,21 (1H, d, J=6,9 Гц), 7,11 (1H, dt, J=1,2, 7,7 Гц), 7,08-6,90 (5H, m), 6,65 (1H, d, J=7,5 Гц), 3,96 (3H, s), 3,29 (1H, d, J=16,2 Гц), 3,17 (1H, dt, J=2,3, 16,7 Гц), 3,15 (2H, br s), 2,91 (2H br s), 2,78 (1H, dt,

$J=2,3, 16,2$  Гц),  $2,65$  (2H, d,  $J=16,7$  Гц),  $2,60$  (2H, br s),  $2,45$  (2H, br s),  $2,00-1,80$  (2H, m),  $0,68$  (3H, t,  $J=7,4$  Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц):  $180,6, 152,0, 141,9, 141,3, 131,7, 127,7, 123,3, 123,0, 122,3, 121,2, 118,7, 111,1, 109,7, 81,3, 75,6, 55,0, 53,4, 50,6, 50,2, 46,7, 29,7, 27,7, 8,7$ млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (403,53):

Розраховано: C 74,41, H 7,24, N 10,41%.

Виявлено: C 73,43, H 7,36, N 10,19%.

Приклад 35

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ініл}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Одержання етил-(3-етил-2-оксо-2,3-дигідроіндол)-1-карбоксилату здійснюють у відповідності зі способами, відомими з літератури. Гідрид натрію (1,59г; 50% суспензія; 33 ммоль) тричі промивають по 10мл гексану і суспендують у 30мл ДМФ. Реакційну суміш прохолоджують до -20°C і в суміш при тій же самій температурі капають розчин етил-(3-етил-2-оксо-2,3-дигідроіндол)-1-карбоксилату (2,32г; 10 ммоль) у 10мл ДМФ. Після припинення утворення водню до неї при -20°C капають розчин дигідрохлориду 1-(4-хлорбут-2-ініл)-4-(3-хлорфеніл)піперазину (3,56г; 10 ммоль) у 20мл ДМФ. Суміш перемішують протягом 5 годин, до неї капають 5мл води для руйнування надлишку гідриду натрію й екстрагують водою і діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, очищають сланцюватим вугіллям, фільтрують і упарюють. Блідо-жовту олію, що залишилася, розчиняють у 100мл етилацетату і до неї при перемішуванні капають 1 мольний еквівалент розчину хлориду водню в 20мл етилацетату. Виділену не зовсім білу сіль фільтрують, промивають етилацетатом і гексаном і перекристалізують з ізопропанолом.

Вихід: 1,06г білого порошку (24%).

Т.пл.: 201-203°C

ИК (KBr): 3166, 1712 (C=O), 760см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц):  $9,96$  (1H, s),  $7,22$  (1H, t,  $J=8,1$  Гц),  $7,16$  (1H, d,  $J=7,0$  Гц),  $7,10-6,85$  (6H, m),  $4,0-2,57$  (11H, m),  $2,82$  (1H, d,  $J=16,4$  Гц),  $2,68$  (1H, d,  $J=16,4$  Гц),  $1,91$  (1H, m),  $1,80$  (1H, m),  $0,65$  (3H, t,  $J=7,3$  Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц):  $180,4, 150,6, 141,9, 135,0, 131,0, 130,3, 127,9, 122,8, 122,3, 120,9, 116,7, 114,7, 110,6, 87,9, 68,5, 53,3, 49,5, 45,7, 29,7, 27,4, 8,7$ млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (444,41):

Розраховано: C 64,87, H 6,12, Cl 15,96, N 9,46%.

Виявлено: C 64,82, H 6,11, Cl 15,94, N 9,43%.

Приклад 36

Моногідрохлорид (Z)-3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бут-2-еніл}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бут-2-ініл}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (7,15г; 16 ммоль) суспендують у 150мл тетрагідрофурану (ТГФ) і до нього додають нікель Ренея (1,0г). Гідрування здійснюють протягом 10 годин в автоклаві при вихідному тиску  $10 \cdot 10^5$  Па (10 бар) при температурі 90°C.

Продукт потім розчиняють у метанолі, каталізатор відфільтровують і фільтрат упарюють. Сіль гідрохлорид сполук, що має (Z) конфігурацію, що містить подвійний зв'язок, виділяють у формі не зовсім білої речовини.

Вихід: 3,49г не зовсім білого порошку (49%).

Т.пл.: 219-222°C.

ИК (KBr): 3116, 2569, 1699 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (RMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц):  $11,4$  (1H, br s),  $10,5$  (1H, s),  $7,29$  (1H, d,  $J=47,9$  Гц),  $7,25$  (1H, d,  $J=8,1$  Гц),  $7,18$  (1H, t,  $J=7,4$  Гц),  $7,03$  (1H, s),  $6,99$  (1H, t,  $J=7,4$  Гц),  $6,94$  (1H, dd,  $J=1,8, 8,4$  Гц),  $6,86$  (2H, d,  $J=7,5$  Гц),  $5,58$  (1H, m),  $5,43$  (1H, m),  $3,84$  (2H, br s),  $3,71$  (2H, br s),  $3,30$  (2H, br s),  $3,00$  (2H, br s),  $2,65, 2,55$  (2xl, dd,  $J=7,3, 14,2$  Гц),  $1,80$  (2H, m),  $0,52$  (3H, t,  $J=7,3$  Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц):  $180,2, 150,8, 142,4, 134,0, 133,1, 131,4, 130,7, 127,3, 123,5, 121,5, 121,5, 120,9, 119,2, 115,3, 109,4, 52,9, 51,3, 49,7, 44,9, 34,6, 29,6, 8,5$ млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (446,42):

Розраховано: C 64,57, H 6,55, Cl 15,88, N 9,41%.

Виявлено: C 64,11, H 6,95, Cl 15,65, N 9,27%.

Спосіб Д (одержання ω-галогеноалкільної сполуки)

У колбу, яку продули аргоном, відміряють 2,5М н-бутиллітій (60мл; 0,15 моль). У неї додають 200мл ТГФ і розчин прохолоджують у крижаній лазні із сухим ацетоном до -78°C. При цій температурі в неї при перемішуванні капають розчин 3-алкілоксиндолу (0,20 моль) у 250мл ТГФ. Суміш перемішують протягом ще 10 хвилин, у неї капають дигалогеноалкан (1-бром-4-хлорбутан, 1-бром-3-хлорпропан, 1,5-дибромпентан або 1,6-дибромгексан; 0,50 моль) і розчину дають можливість нагрітися до кімнатної температури. Потім його перемішують протягом ще 3 годин і в нього капають 20мл етанолу для розкладання надлишку бутиллітію. Розчин дистиллюють за допомогою роторного випарника й олію, що залишилася, екстрагують водою і етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію. Олію, що залишилася, кристалізують шляхом розтирання з гексаном. Виділені не зовсім білі кристали перемішують у 200мл гексану для видалення надлишку дигалогеноалкану, фільтрують і промивають гексаном. Продукт використовують для наступних реакцій без перекристалізації. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із зазначеного розчинника.

Приклад 37

3-(4-Хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-бром-4-хлорбутану.

Т.пл.: 104-105°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3181, 2941, 1700, 1306, 755см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>, TMC, 400 МГц):  $8,57$  (br s, 1H, NH),  $7,21$  (dt, 1H,  $J=7,6, 1,5$  Гц, H-6),  $7,12$  (d, 1H,  $J=7,4$  Гц, H-4),  $7,06$  (dt, 1H,  $J=7,5, 1,0$  Гц, H-5),  $6,92$  (d, 1H,  $J=7,7$  Гц, H-7),  $3,39$  (t, 2H,  $J=6,7$  Гц, CH<sub>2</sub>Cl),  $1,96-1,84$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $1,83-1,74$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $1,74-$

1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,24-1,18 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,4, 141,2, 132,3, 127,7, 123,0, 122,5, 109,6, 54,1, 44,4, 36,8, 32,7, 31,0, 21,8, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClNO (251,76):

Розраховано: С 66,79, Н 7,21, N 5,56, Cl 14,08%.

Виявлено: С 66,89, Н 7,16, N 5,84, Cl 14,19%.

Приклад 38

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-бром-4-хлорбутану.

Т.пл.: 96-97°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3159, 1716, 817см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,99 (br s, 1H, NH), 6,95-6,85 (m, 3H), 3,40 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 1,97-1,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,83-1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,5, 159,3 (d, J=240,7 Гц), 137,2, 134,1 (d, J=7,6 Гц), 114,1 (d, J=23,7 Гц), 111,9 (d, J=24,4 Гц), 110,2 (d, J=2,0 Гц), 54,8 (d, J=2,0 Гц), 44,4, 36,8, 32,5, 31,0, 21,7, 8,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClFNO (269,75):

Розраховано: С 62,34, Н 6,35, N 5,19, Cl 13,14%.

Виявлено: С 62,49, Н 6,20, N 4,98, Cl 13,48%.

Приклад 39

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-бром-4-хлорбутану.

Т.пл.: 95-97°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3195, 1728, 1132см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,34 (br s, 1H, NH), 7,05 (dd, 1H, J=8,1, 5,3 Гц, H-4), 6,75 (ddd, 1H, J=9,6, 8,1, 2,4 Гц, H-5), 6,71 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Гц, H-7), 3,44 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 2,00-1,70 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,70-1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 183,3, 162,5 (d, J=244,1 Гц), 142,5 (d, J=7,8 Гц), 127,5 (d, J=13,0 Гц), 123,8 (d, J=9,5 Гц), 108,8 (d, J=22,5 Гц), 98,5 (d, J=27,4 Гц), 53,8, 44,4, 36,8, 32,5, 31,0, 21,6, 8,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClFNO (269,75):

Розраховано: С 62,34, Н 6,35, N 5,19, Cl 13,14%.

Виявлено: С 62,09, Н 6,22, N 5,28, Cl 13,43%.

Приклад 40

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-бром-4-хлорбутану.

Т.пл.: 79-80°C (гексан).

ІК (KBr): 3286, 1719см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,70 (br s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, J=7,8 Гц, H-6), 6,92 (s, 1H, H-4), 6,81 (d, 1H, J=7,9 Гц, H-7), 3,39 (t, 2H, J=6,8 Гц,

CH<sub>2</sub>Cl), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 1H), 1,10-0,98 (m, 1H), 0,63 (t, 3H, J=7,3 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,5, 138,8, 132,4, 131,9, 128,0, 123,7, 109,3, 54,1, 44,4, 36,9, 32,7, 31,0, 21,8, 8,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClNO (265,79):

Розраховано: С 67,79, Н 7,58, N 5,27, Cl 13,34%.

Виявлено: С 67,98, Н 7,43, N 5,11, Cl 13,09%.

Приклад 41

3-(4-Хлорбутил)-3-етил-7-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-7-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-бром-4-хлорбутану.

Т.пл.: 112-113°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3181, 1703 (C=O), 748см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,07-1,02 (1H, m), 1,25-1,17 (1H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,36 (2H, t, J=6,8 Гц), 6,94 (1H, dd, J=1,7, 7,3 Гц), 6,97 (1H, t, J=7,3 Гц), 7,03 (1H, dd, J=1,4, 7,2 Гц), 9,4(1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 8,5, 16,5, 21,8, 31,0, 32,7, 36,8, 44,4, 54,4, 119,1, 120,3, 122,4, 129,1, 131,9, 140,1, 183,1млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClNO (265,79):

Розраховано: С 67,79, Н 7,58, N 5,27, Cl 13,34%.

Виявлено: С 67,56, Н 7,49, N 5,24, Cl 13,29%.

Приклад 42

3-(3-Хлорпропіл)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-бром-3-хлорпропану.

Т.пл.: 91-93°C (гексан).

ІК (KBr): 3183, 1701, 751см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,15 (br s, 1H, NH), 7,23 (dt, 1H, J=7,7, 1,3 Гц, H-6), 7,14 (d, 1H, J=6,8 Гц, H-4), 7,06 (dt, 1H, J=7,4, 0,9 Гц, H-5), 6,95 (d, 1H, J=7,7 Гц, H-7), 3,48-3,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2,02-1,93 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,6, 141,3, 132,0, 127,9, 123,0, 122,6, 109,8, 53,7, 44,8, 34,8, 31,0, 27,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO (237,73):

Розраховано: С 65,68, Н 6,78, N 5,89, Cl 14,91%.

Виявлено: С 65,51, Н 6,70, N 5,82, Cl 14,68%.

Приклад 43

3-(5-Бромпентил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1,5-дибромпентану.

Т.пл.: 77-78°C (гексан).

ІК (KBr): 3290, 1718, 772см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,11 (br s, 1H, NH), 7,20 (dt, 1H, J=7,6, 1,4 Гц, H-6), 7,11 (d, 1H, J=7,3 Гц, H-4), 7,05 (dt, 1H, J=7,4, 1,0 Гц, H-5), 6,94 (d, 1H, J=7,4 Гц), 3,27 (t, 2H, J=6,9 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 1,98-

1,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,84-1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,71 (квінтет, 2H, J=7,2 Гц, CH<sub>2</sub>), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,18-1,04 (m, 1H), 0,96-0,84 (m, 1H), 0,63 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,9, 141,4, 132,5, 127,6, 122,9, 122,4, 109,7, 54,2, 37,4, 33,6, 32,4, 31,0, 28,2, 23,4, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO (310,24):

Розраховано: С 58,07, Н 6,50, N 4,51, Br 25,76%.

Виявлено: С 57,95, Н 6,42, N 4,67, Br 25,58%.

Приклад 44

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-ізобутил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-бром-4-хлорбутану.

Т.пл.: 124-125°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3208, 1713, 747см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,02 (br s, 1H, NH), 7,21 (dt, 1H, J=7,5, 1,4 Гц, H-6), 7,11 (td, 1H, J=7,4, 0,6 Гц, H-4), 7,04 (dt, 1H, J=7,4, 1,0 Гц, H-5), 6,95 (d, 1H, J=7,7 Гц, H-7), 3,37 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 1,95-1,70 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,70-1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H), 0,73 (d, 3H, J=6,6 Гц, CH<sub>3</sub>), 0,61 (d, 3H, J=6,6 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 183,1, 141,1, 132,6, 127,7, 123,3, 122,3, 109,8, 53,0, 46,3, 44,4, 39,2, 32,6, 25,3, 24,2, 23,6, 21,1млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClNO (279,81):

Розраховано: С 68,68, Н 7,93, N 5,01, Cl 12,67%.

Виявлено: С 68,49, Н 7,89, N 4,92, Cl 12,89%.

Приклад 45

3-(5-Бромпентил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1,5-дибромпентану.

Т.пл.: 82-83°C (гексан).

ІК (KBr): 3293, 1720, 1690, 1175, 817см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 7,96 (br s, 1H, NH), 6,92 (dt, 1H, J=8,8, 2,6 Гц, H-6), 6,86 (dd, 1H, J=8,0, 2,6 Гц, H-4), 6,82 (dd, 1H, J=8,4, 4,3 Гц, H-7), 3,30 (t, 2H, J=6,9 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 1,96-1,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,80-1,68 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,40-1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,18-1,04 (m, 1H), 0,96-0,84 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 181,8, 159,3 (d, J=240,7 Гц), 136,9, 134,4 (d, J=8,0 Гц), 114,0 (d, J=23,3 Гц), 111,0 (d, J=24,4 Гц), 109,9 (d, J=8,0 Гц), 54,7, 37,5, 33,6, 32,4, 31,1, 28,2, 23,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrFNO (328,23):

Розраховано: С 54,89, Н 5,83, N 4,27, Br 24,34%.

Виявлено: С 54,68, Н 5,89, N 4,35, Br 24,16%.

Приклад 46

3-(5-Бромпентил)-3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1,5-дибромпентану.

Т.пл.: 72-73°C (гексан).

ІК (KBr): 3262, 1726, 1694, 812см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР(COCl<sub>2</sub>, TMC, 400 МГц): 7,55 (br s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, J=7,9 Гц, H-6), 6,92 (s, 1H, H-4), 6,75 (d, 1H, J=7,8 Гц, H-7), 3,30 (t, 2H, J=6,8 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 1,94-1,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,79-1,68 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,35-1,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,24-1,13 (m, 1H), 0,93-0,84 (m, 1H), 0,63 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 181,8, 159,3 (d, J=240,7 Гц), 136,9, 134,4 (d, J=8,0 Гц), 114,0 (d, J=23,3 Гц), 111,0 (d, J=24,4 Гц), 109,9 (d, J=8,0 Гц), 54,7, 37,5, 33,6, 32,4, 31,1, 28,2, 23,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO (324,26):

Розраховано: С 59,27, Н 6,84, N 4,32, Br 24,64%.

Виявлено: С 59,18, Н 6,92, N 4,55, Br 24,51%.

Приклад 47

3-(5-Бромпентил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Д з 3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1,5-дибромпентану.

Т.пл.: 95-96°C (гексан).

ІК (KBr): 3300, 1722, 857см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,24 (br s, 1H, NH), 7,01 (dd, 1H, J=8,1, 5,3 Гц, H-5), 6,72 (ddd, 1H, J=9,6, 8,2, 2,3 Гц, H-5), 6,68 (d, 1H, J=8,8, 2,3 Гц, H-7), 3,26 (t, 2H, J=7,4 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 1,92-1,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,80-1,65 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,35-1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 1H), 0,60 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 183,3, 162,4 (d, J=244,1 Гц), 142,5 (d, J=11,8 Гц), 127,7 (d, J=3,1 Гц), 123,8 (d, J=9,9 Гц), 108,7 (d, J=22,1 Гц), 98,4 (d, J=27,1 Гц), 53,9, 37,4, 33,6, 32,3, 31,0, 28,2, 23,4, 8,4млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrFNO (328,23):

Розраховано: С 54,89, Н 5,83, N 4,27, Br 24,34%.

Виявлено: С 54,69, Н 5,67, N 4,39, Br 24,19%.

Спосіб Е (хлорування ω-галогеналкільної сполуки в положенні 5)

Галогеналкільну сполуку (5 ммоль) розчиняють у 15мл крижаної оцтової кислоти, розчин прохолоджують до початку відділення крижаної оцтової кислоти (14-16°C) і до нього капають розчин 0,5мл (5,7 ммоль) сульфурилхлориду в 5мл крижаної оцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 2 годин при тій же самій температурі і потім капають за допомогою піпетки в суміш лід-вода. Виділену білу речовину фільтрують, промивають водою і гексаном, сушать і використовують для реакції сполучення без очищення. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із зазначеного розчинника.

Приклад 48

5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Е з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Т.пл.: 116-117°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3285, 1717, 818см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,72 (br s, 1H, NH), 7,15 (dd, 1H, J=8,2, 2,1 Гц, H-6), 7,12 (d, 1H, J=2,1 Гц, H-4), 6,86 (d, 1H, J=8,2 Гц, H-7), 3,41 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 2,00-1,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,84-1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,29-1,15 (m,

1H), 1,12-0,95 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,0, 139,8, 134,2, 127,9, 127,8, 123,4, 110,7, 54,5, 44,4, 36,8, 32,5, 31,0, 21,7, 8,5<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO (286,20):

Розраховано: С 58,75, Н 5,99, N 4,89, Cl 24,77%.

Виявлено: С 58,61, Н 5,96, N 4,80, Cl 24,66%.

Приклад 49

5-хлор-3-(3-хлорпропіл)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Е з 3-(3-хлорпропіл)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону.

Т.пл.: 105-107°C (гексан).

IK (KBr): 3221, 2963, 1700 (C=O), 1677, 1474<sub>см<sup>-1</sup></sub>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,15 (br s, 1H, NH), 7,21 (dd, 1H, J=8,2, 2,1 Гц, H-6), 7,12 (d, 1H, J=2,0 Гц, H-4), 6,88 (d, 1H, J=8,2 Гц, H-7), 3,43-3,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2,10-1,77 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 0,66 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,1, 139,8, 133,9, 128,1, 128,0, 123,5, 110,8, 54,1, 44,6, 34,7, 30,9, 27,5, 8,5<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

Аналіз Формули C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO (272,18):

Розраховано: С 57,37, Н 5,56, N 5,15, Cl 26,05%.

Виявлено: С 57,19, Н 5,64, N 5,28, Cl 25,88%.

Приклад 50

5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Е з 6-фтор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону.

Т.пл.: 131-133°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 3289, 1720, 1143<sub>см<sup>-1</sup></sub>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,90 (br s, 1H, NH), 7,12 (d, 1H, J=7,1, H-4), 6,79 (d, 1H, J=8,8 Гц, H-7), 3,42 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 1,96-1,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,80-1,63 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,20-1,04 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,3, 157,6 (d, J=247,2 Гц), 140,9 (d, J=11,1 Гц), 128,8 (d, J=3,8 Гц), 124,8, 114,3 (d, J=18,3 Гц), 99,5 (d, J=26,7 Гц), 54,2, 44,3, 36,8, 32,4, 31,0, 21,6, 8,4<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FNO (304,19):

Розраховано: С 55,28, Н 5,30, N 4,60, Cl 23,31%.

Виявлено: С 55,19, Н 5,27, N 4,58, Cl 23,34%.

Спосіб Ж (5,7-дихлорування ω-хлоралкільних сполук)

Хлоралкільну сполуку (40 ммоль) розчиняють у 80мл крижаної оцтової кислоти і до неї при кімнатній температурі капають 9,6мл (120 ммоль) сульфурилхлориду. Розчин залишають при 60°C на 3 години. Потім його прохолоджують, виливають у лід і екстрагують діетиловим ефіром. Ефірну фазу двічі екстрагують 10об.%-ним розчином NaOH, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Отриману в такий спосіб блідо-жовту олію тритурирують з гексаном, кристалічно білу речовину перемішують в гексані, фільтрують, промивають

гексаном, сушать і використовують для реакції сполучення без очищення. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із зазначеного розчинника.

Приклад 51

5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Ж з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону.

Т.пл.: 65-67°C (гексан).

IK (KBr): 3165, 2964, 1713 (C=O), 1455<sub>см<sup>-1</sup></sub>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,38 (br s, 1H, NH), 7,20 (d, 1H, J=1,9 Гц, H-6), 6,97 (d, 1H, J=1,8 Гц, H-4), 3,38 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 1,95-1,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76-1,60 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,19-1,16 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,62 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 180,5, 137,7, 135,1, 128,3, 127,6, 121,9, 115,7, 55,7, 44,3, 36,8, 32,5, 31,0, 21,7, 8,5<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>NO (320,65):

Розраховано: С 52,44, Н 5,03, N 4,37, Cl 33,17%.

Виявлено: С 52,37, Н 4,97, N 4,27, Cl 33,18%.

Приклад 52

5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-ізобутил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом Ж з 3-(4-хлорбутил)-3-ізобутил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону.

Т.пл.: 93-94°C (гексан).

IK (KBr): 3144, 1719, 1459<sub>см<sup>-1</sup></sub>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,49 (br s, 1H, NH), 7,24 (dt, 1H, J=1,9 Гц, H-6), 7,01 (d, 1H, J=1,7 Гц, H-4), 3,41 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,67 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,74 (d, 3H, J=6,7 Гц, CH<sub>3</sub>), 0,66 (d, 3H, J=6,7 Гц, CH<sub>3</sub>)<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 181,0, 137,5, 135,4, 128,2, 127,6, 122,2, 115,4, 54,5, 46,3, 44,3, 39,2, 32,4, 25,3, 24,3, 23,1, 21,1<sub>млн<sup>-1</sup></sub>.

Аналіз Формули C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO (348,70):

Розраховано: С 55,11, Н 5,78, N 4,02, Cl 30,50%.

Виявлено: С 55,29, Н 5,67, N 4,12, Cl 30,18%.

Приклад 53

7-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

3-(4-Хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он (5,40г; 20 ммоль) розчиняють у 40мл крижаної оцтової кислоти, і до розчину при кімнатній температурі капають 3,2мл (40 ммоль) сульфурилхлориду і залишають при 60°C на 4 години. Потім його прохолоджують, виливають у лід і екстрагують діетиловим ефіром. Ефірну фазу двічі екстрагують 10об.%-ним розчином NaOH, сушать над сульфатом натрію й упарюють. Отриману в такий спосіб блідо-жовту олію тритурирують з гексаном, кристалічно білу речовину перемішують в гексані, фільтрують, промивають гексаном, сушать і використовують для реакції сполучення без очищення. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із суміші гексану і етилацетату.

Т.пл.: - °C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 3184, 1709, 1080, 853 $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,22 (br s, 1H, NH), 6,99 (dd, 1H, J=7,6, 2,3 Гц), 6,81 (dd, 1H, J=7,6, 2,3 Гц), 3,42 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 2,00-1,88 (m, 2H CH<sub>2</sub>), 1,82-1,60 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,30-1,16 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,66 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 180,6, 158,8 (d, J=244,5 Гц), 135,1 (d, J=2,3 Гц), 134,9 (d, J=8,4 Гц), 114,8 (d, J=26,3 Гц), 114,8 (d, J=11,0 Гц), 109,7 (d, J=24,4 Гц), 55,8 (d, J=1,9 Гц), 44,3, 36,8, 32,5, 31,1, 21,7, 8,5.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FNO (348,70):

Розраховано: C 55,28, H 5,30, N 4,60, Cl 23,31%.

Виявлено: C 55,19, H 5,28, N 4,65, Cl 23,19%.

Приклад 54

5-бром-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

3-(4-Хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он (12,59г, 50 ммоль) розчиняють у суміші 100мл діоксану і 100мл води, і суміш 2,84мл бром (55 ммоль), 11,9г KBr (100 ммоль) і 50мл води прикопують до розчину при 80-90°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш зберігають при цій температурі 30 хвилин, дають можливість прохолоджуватися, і в неї капають 500мл води. Продукт виділяють у формі білої речовини. Виділену речовину фільтрують, промивають водою і гексаном і використовують для реакції сполучення без очищення. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із суміші гексану і етилацетату.

Т.пл.: 117-118°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 3286, 1717, 1198,817 $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц):  $\delta$  9,28 (br s, 1H, NH), 7,35 (dd, 1H, J=8,2, 2,0 Гц, H-6), 7,24 (d, 1H, J=2,0 Гц, H-4), 6,84 (d, 1H, J=8,2 Гц, H-7), 3,41 (t, 2H, J=6,8 Гц, CH<sub>2</sub>Cl), 1,98-1,75 (m, 2H CH<sub>2</sub>), 1,74-1,60 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,27-1,16 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,3, 140,4, 134,6, 130,7, 126,1, 115,3, 111,3, 54,5, 44,3, 36,7, 32,8, 30,9, 21,7, 8,5.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrClNO (330,65):

Розраховано: C 50,86, H 5,18, N 4,24%.

Виявлено: C 50,79, H 5,09, N 4,38%.

Приклад 55

3-(4-хлорбутил)-3-етил-2-оксоіндолін-5-сульфонілхлорид

90мл хлорсульфонової кислоти прохолоджують до 0°C і до неї порціями додають 3-(4-хлорбутил)-3-етил-оксиндол (11,34г; 45 ммоль), таким чином, що температура не перевищує 2°C. Розчину потім дають можливість нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні й обережно капають за допомогою піпетки на лід протягом півгодини. Виділений білий осад фільтрують, промивають водою і гексаном і використовують для реакції сполучення без очищення. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із суміші гексану і етилацетату.

Т.пл. - °C.

IK (KBr): 3197, 1729, 1371, 1176 $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,39 (br s, 1H, NH), 7,99 (dd, 1H, J=8,4, 1,9 Гц, H-6), 7,80 (d, 1H,

J=1,9 Гц, H-4), 7,16 (d, 1H, J=8,4 Гц, H-7), 3,46-3,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2,10-1,83 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,68 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,4, 147,6, 138,4, 133,9, 128,8, 121,9, 110,1, 54,5, 44,2, 36,4, 32,2, 30,9, 21,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S (350,27):

Розраховано: C 48,01, H 4,89, N 4,00, Cl 20,24, S 9,15%.

Виявлено: C 47,89, H 4,76, N 4,18, Cl 20,01, S 9,38%.

Приклад 56

5-сульфонамід 3-(4-хлорбутил)-3-етил-2-оксоіндоліну

5-Сульфонілхлорид 3-(4-хлорбутил)-3-етил-2-оксоіндоліну (9,96г, 30 ммоль) розчиняють у 450мл етанолу й у розчин при 0-2°C капають 25% водний розчин аміаку (9мл, 120 ммоль). Суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури. Її перемішують протягом ще 1 години, упарюють, білу речовину, що залишилася, перемішують у воді, фільтрують, промивають водою і гексаном і використовують для реакції сполучення без очищення. Аналітичні зразки можуть бути отримані шляхом перекристалізації із суміші гексану і етилацетату.

Т.пл.: 171-172°C (етилацетат).

IK (KBr): 3343, 3265, 1725, 1327, 1169 $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 10,8 (br s, 1H, NH), 7,70 (dd, 1H, J=8,1, 1,8 Гц, H-6), 7,65 (d, 1H, J=1,7 Гц, H-4), 6,98 (d, 1H, J=8,1 Гц, H-7), 3,54-3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 1,82-1,73 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1,59 (квінтет, 2H, J=7,2 Гц, CH<sub>2</sub>), 1,15-1,00 (m, 1H), 1,00-0,85 (m, 1H), 0,52 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH<sub>3</sub>)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 181,0, 145,7, 137,6, 132,6, 126,6, 120,9, 109,1, 53,4, 45,1, 36,2, 32,3, 30,3, 21,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (330,84):

Розраховано: C 50,83, H 5,79, N 8,47, Cl 10,72, S 9,69%.

Виявлено: C 50,79, H 5,74, N 8,51, Cl 10,71, S 9,72%.

Спосіб 3 (реакції сполучення  $\omega$ -хлоралкільної сполуки)

У реакції сполучення відповідну хлоралкільну сполуку сполучають із вторинним аміном. Розплав основи (12 ммоль) нагрівають до 180°C при повільному перемішуванні і до нього при тій же самій температурі відміряють хлоралкільну сполуку (12 ммоль) і карбонат натрію (1,36г; 12 ммоль). Суміші дають можливість вступати в реакцію протягом 1 години. Потім розплав дають можливість остудитися, до нього додають етилацетат і воду і фази розділяють. Органічну фазу упарюють і олію, що залишилася, піддають хроматографії на короткому стовпчику з використанням у якості елюента етилацетату. Бажані сполуки одержують як основні продукти колоночної хроматографії.

Спосіб обробки 1. Якщо продукт, очищений шляхом колоночної хроматографії, кристалізується при розтиранні з діетиловим ефіром, його відфільтровують і перекристалізують із розчинника, для якого зазначено, що його температура плавлення знаходиться після температури плав-



лення даної речовини. Бажані сполуки одержують у формі білих кристалів.

Спосіб обробки 2. Якщо основний продукт не кристалізується при додаванні діетилового ефіру, його розчиняють у 200мл простого ефіру, невелику кількість осаду, що плаває, відфільтровують, і до чистого розчину при інтенсивному перемішуванні додають розчин розрахованої кількості (один мольний еквівалент) хлориду водню в 50мл діетилового ефіру. Виділену білу сіль фільтрують, промивають простим ефіром і гексаном і сушать у вакуумному пістолеті при кімнатній температурі протягом 3 годин. Якщо необхідно, сіль гідрохлорид перекристалізують.

Спосіб обробки 3. Якщо основний продукт не кристалізується при додаванні діетилового ефіру і не приводить до одержання добре фільтруємої солі з хлоридом водню, його розчиняють у 100мл гарячого етилацетату і до нього протягом 10 хвилин при перемішуванні капають 1 мольний еквівалент розчину дигідрату щавлевої кислоти в 50мл гарячого етилацетату. Білу сіль оксалат виділяють при охолодженні. Його відфільтровують при кімнатній температурі, промивають етилацетатом і гексаном і сушать.

#### Приклад 57

5-хлор-3-{3-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пропіл}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5-хлор-3-(3-хлорпропіл)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-хлор-6,7-дигідро-4H-тієно[3,2-с]піридини.

Т.пл.: 117-119°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3172 (NH), 1718 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,65 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,28-1,04 (1 H, m), 1,40-1,24 (1H, m), 1,82-1,75 (2H, m), 2,00-1,89 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,4 Гц), 2,41 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,12 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,73 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Гц), 6,78 (1H, dd, J=1,7, 7,9 Гц), 6,82 (1H, t, J=2,2 Гц), 6,84 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,10 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,19 (1H, dd, J=2,1, 8,2 Гц) 9,17 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,3, 152,2, 139,9, 134,9, 134,4, 129,9, 127,9, 127,7, 123,4, 119,2, 115,6, 113,7, 110,6, 58,1, 54,5, 52,9, 48,5, 35,1, 31,0, 21,6, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (432,40):

Розраховано: C 63,89, H 6,29, Cl 16,40, N 9,72%.

Виявлено: C 63,50, H 6,34, Cl 16,00, N 9,69%.

#### Приклад 58

3-етил-3-[3-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)пропіл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(3-хлорпропіл)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 122-124°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3194, 1710 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,28-1,23 (1H, m), 1,38-1,32 (1H, m), 1,80-1,78 (2H, m), 1,97-1,81 (2H, m), 2,26 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,40 (4H, t, J=4,7 Гц), 3,49-3,44 (4H, m), 6,61-6,57 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,04 (1H, dt,

J=1,0, 7,5 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,4 Гц), 7,19 (1H, dt, J=1,3, 7,7 Гц), 7,44 (1H, dt, J=2,0, 7,9 Гц), 8,16 (1H, dd, J=1,9, 5,6 Гц), 9,02 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,6, 159,5, 147,8, 141,4, 137,3, 132,4, 127,6, 122,9, 122,3, 113,1, 109,6, 106,9, 58,4, 54,0, 52,9, 45,0, 35,2, 31,0, 21,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O (364,49):

Розраховано: C 72,50, H 7,74, N 15,37%.

Виявлено: C 72,23, H 7,69, N 15,28%.

#### Приклад 59

5-бром-3-етил-3-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5-бром-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 114-115°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3096, 1731 (C=O), 812см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,15 (1H, br s), 8,17 (1H, dd, J=1,6, 5,3 Гц), 7,46 (1H, dt, J=2,0, 7,8 Гц), 7,32 (1H, dd, J=1,9, 8,2 Гц), 7,22 (1H, d, J=1,9 Гц), 6,80 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,64-6,60 (2H, m), 3,56 (4H, br s), 2,54 (4H, br s), 2,33 (2H, br s), 1,96-1,86 (2H, m), 1,79-1,71 (2H, m), 1,58-1,38 (2H, m), 1,18-1,03 (1H, m), 0,98-0,85 (1H, m), 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,9, 159,2, 149,5, 147,9, 139,5, 137,5, 134,8, 126,1, 115,1, 113,4, 111,1, 107,1, 57,9, 54,5, 52,7, 44,7, 37,3, 31,0, 26,3, 22,1, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>O (457,42):

Розраховано: C 60,39, H 6,39, Br 17,47, N 12,25%.

Виявлено: C 59,90, H 6,38, Br 17,24, N 11,98%.

#### Приклад 60

3-{4-[4-(3-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он-H<sub>2</sub>O-HCl-ізопропанол (1:1:1:1)

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл. 109-111°C.

ІК (KBr): 1701 (C=O), 1180см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 11,14 (1H, br s), 10,44 (1H, s), 7,25 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,22 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, dt, J=1,2, 7,7 Гц), 7,03 (1H, t, J=2,1 Гц), 6,99 (1H, dt, J=0,9, 7,6 Гц), 6,94 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Гц), 6,86 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,86 (1H, d, J=7,9 Гц), 4,37 (1H, br s), 3,84 (2H, br s), 3,83-3,75 (1H, m), 3,5-3,3 (4H, br s), 3,21 (2H, t), 3,10-2,85 (4H, br s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,65-1,55 (2H, m), 1,04 (2H, d, J=6,1 Гц), 1,01-0,94 (1H, m), 0,9-0,7 (1H, m), 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 180,8, 151,0, 142,7, 134,1, 132,1, 130,8, 127,8, 123,2, 121,8, 119,3, 115,4, 114,3, 109,4, 62,2, 55,1, 53,2, 50,3, 44,9, 36,6, 30,3, 25,7, 23,2, 21,4, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (526,55):

Розраховано: C 61,59, H 7,85, Cl 13,47, N 7,98%.

Виявлено: C 61,88, H 7,58, Cl 13,68, N 8,05%.

## Приклад 61

Монооксалат 5-бром-3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 3 з 5-бром-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 200-202°C.

ІК (KBr): 3200, 1706 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 10,5 (1H, s), kb. 7,8 (2H, br s), 7,45 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,35 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Гц), 7,23 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,00 (1H, t, J=2,1 Гц), 6,92 (1H, dd, J=2,2, 8,0 Гц), 6,83 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Гц), 6,81 (1H, d, J=8,2 Гц), 3,36 (4H, br s), 3,04 (4H, br s), 2,80 (2H, d, J=8,1 Гц), 1,85-1,66 (4H, m), 1,54-1,48 (2H, m), 0,97-0,89 (1H, m), 0,84-0,77 (1H, m), 0,50 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 180,4, 164,2, 151,9, 142,0, 134,1, 134,0, 130,7, 130,5, 126,2, 119,1, 115,2, 114,2, 113,7, 111,3, 55,0, 53,6, 50,9, 45,6, 36,5, 30,2, 23,9, 21,5, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>BrCl<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (580,91):

Розраховано: C 53,76, H 5,38, N 7,23%.

Виявлено: C 53,89, H 5,60, N 7,11%.

## Приклад 62

3-ізобутил-3-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 158-159°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3192, 1719 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 9,03 (1H, s), 8,17 (1H, ddd, J=1,0, 1,9, 4,8 Гц), 7,44 (1H, dt, J=2,0, 7,9 Гц), 7,19 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 7,10 (1H, d, J=6,8 Гц), 7,03 (1H, dt, J=0,9, 7,4 Гц), 6,90 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,60 (1H, dd, J=0,7, 7,4 Гц), 6,60 (dt, J=0,7, 7,0 Гц), 3,48 (4H, t, J=5,2 Гц), 2,44 (4H, t, J=5,1 Гц), 2,21 (2H, t, J=7,8 Гц), 1,86-1,82 (2H, m), 1,80-1,66 (2H, m), 1,50-1,28 (3H, m), 1,16-1,14 (1H, m), 0,92-0,80 (1H, m), 0,69 (3H, d, J=6,7 Гц), 0,58 (3H, d, J=6,7 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 183,2, 159,5, 147,9, 141,2, 137,3, 132,0, 127,5, 123,3, 122,2, 113,2, 109,6, 107,0, 58,3, 53,1, 52,9, 46,3, 45,1, 39,9, 26,8, 25,3, 24,2, 23,1, 21,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O (406,58):

Розраховано: C 73,86, H 8,43, N 13,78%.

Виявлено: C 73,39, H 8,34, N 13,50%.

## Приклад 63

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

Зазначену в заголовку сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазину.

Т.пл.: 169-170°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3025, 1710 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,92-0,89 (1H, m), 1,13-1,09 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,95-1,87 (2H, m),

2,30 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,61 (4H, br s), 3,07 (4H, br s), 4,24-4,21 (2H, m), 4,31-4,27 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J=1,4, 8,0 Гц), 6,58 (1H, dd, J=1,4, 8,2 Гц), 6,75 (1H, 1H, t, J=8,1 Гц), 6,89 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,04 (1H, dt, J=0,9, 7,4 Гц), 7,11 (1H, d, J=6,7 Гц), 7,19 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 8,80 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,4, 144,0, 141,5, 141,4, 136,4, 132,5, 127,6, 123,0, 122,3, 120,6, 111,9, 110,7, 109,5, 64,3, 63,9, 58,2, 54,1, 53,1, 50,3, 37,5, 31,0, 26,6, 22,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (435,57):

Розраховано: C 71,70, H 7,64, N 9,65%.

Виявлено: C 71,50, H 7,60, N 9,60%.

## Приклад 64

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-ізобутил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазину.

Т.пл.: 152-154°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3331, 3081, 1706 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,61 (3H, d, J=6,7 Гц), 0,72 (3H, d, J=6,7 Гц), 0,89-0,83 (1H, m), 1,11-1,06 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,47-1,38 (2H, m), 1,79-1,67 (2H, m), 1,93-1,84 (2H, m), 2,29 (2H, t, J=7,9 Гц), 2,61 (4H, br s), 3,07 (4H, br s), 4,24-4,21 (2H, m), 4,31-4,27 (4H, m), 6,51 (1H, dd, J=1,4, 8,1 Гц), 6,58 (1H, dd, J=1,4, 8,2 Гц), 6,75 (1H, 1H, t, J=8,2 Гц), 6,89 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,03 (1H, dt, J=0,8, 7,4 Гц), 7,10 (1H, d, J=6,9 Гц), 7,19 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 8,88 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,9, 144,0, 141,5, 141,2, 136,4, 132,8, 127,5, 123,3, 122,2, 120,6, 111,9, 110,7, 109,6, 64,3, 63,9, 58,2, 53,1, 53,0, 50,3, 46,3, 39,9, 26,6, 25,3, 24,2, 23,1, 21,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (463,63):

Розраховано: C 72,54, H 8,04, N 9,06%.

Виявлено: C 72,53, H 8,00, N 9,02%.

## Приклад 65

5,7-дихлор-3-етил-3-[4-(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 144-146°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3081, 1737 (C=O), 772см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,65 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,86 (1H, m), 1,18-1,04 (1H, m), 1,48-1,38 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 2,26 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,48 (4H, t, J=5,1 Гц), 3,50 (4H, t, J=5,1 Гц), 6,62-6,58 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=1,9 Гц), 7,22 (1H, d, J=1,9 Гц), 7,45 (1H, dt, J=2,0, 7,9 Гц), 8,17 (1H, ddd, J=0,9, 1,9, 4,9 Гц), 8,79 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 180,8, 159,5, 147,9, 137,9, 137,3, 135,4, 128,0, 127,5, 121,9, 115,1, 113,2, 107,0, 58,0, 55,6, 52,9, 45,0, 37,4, 31,0, 26,6, 22,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (447,41):

Розраховано: С 61,75, Н 6,31, Cl 15,85, N 12,52%.

Виявлено: С 62,14, Н 6,34, Cl 15,74, N 12,21%.

Приклад 66

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 154-156°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3157, 1729 (C=O), 1597, 775см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 40 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,85 (1H, m), 1,18-1,04 (1H, m), 1,53-1,35 (2H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m), 2,25 (2H, t, J=7,6 Гц), 2,47 (4H, t, J=5,1 Гц), 3,49 (4H, t, J=5,1 Гц), 6,62-6,58 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,09 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,17 (1H, dd, J=2,1, 8,2 Гц), 7,45 (1H, dt, J=2,0, 7,9 Гц), 8,17 (1H, dm, J=4,7H<sub>4</sub>), 9,13 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 182,3, 159,5, 147,9, 140,0, 137,4, 134,5, 127,7, 127,6, 123,4, 113,2, 110,5, 107,0, 58,1, 54,6, 52,9, 45,1, 37,4, 31,0, 26,8, 22,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>4</sub>O (412,97):

Розраховано: С 66,90, Н 7,08, Cl 8,58, N 13,57%.

Виявлено: С 66,22, Н 7,04, Cl 8,33, N 13,27%.

Приклад 67

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридину.

Т.пл. 139-142°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3412, 1712 (C=O), 780см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,95-0,88 (1H, m), 1,13-1,07 (1H, m), 1,45-1,36 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,96-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,48 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,73 (1H, ddd, J=0,5, 2,3, 8,4 Гц), 6,78 (1H, ddd, J=0,6, 1,8, 7,8 Гц), 6,84 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,84 (1H, t, J=2,1 Гц), 7,09 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,18 (1H, dd, J=2,1, 8,2 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 182,4, 152,3, 140,0, 134,8, 134,5, 129,9, 127,8, 127,6, 123,4, 119,1, 115,6, 113,7, 110,6, 57,9, 54,7, 52,9, 48,5, 37,4, 31,0, 26,8, 22,1, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (446,42):

Розраховано: С 64,57, Н 6,55, Cl 15,88, N 9,41%.

Виявлено: С 64,55, Н 6,53, Cl 15,75, N 9,40%.

Приклад 68

Монооксалат 3-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бутил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 3 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-фенілпіперазину.

Т.пл.: 121-123°C.

ІК (KBr): 3245, 1710, 1620 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 10,77 (2H, br s), 10,46 (1H, s), 7,30-7,16 (4H, m), 7,02-6,91 (3H, m), 6,89 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,84 (1H, t, J=7,3 Гц), 3,37 (4H, br s), 3,20 (4H, br s), 2,93, 2,90 (2H, d, J=6,0 Гц), 2,0-1,72 (4H, m), 1,56 (2H, m), 0,98 (1H, m), 0,83 (1H, m), 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 180,9, 149,9, 142,7, 132,2, 129,3, 127,6, 123,2, 121,8, 120,1, 116,1, 109,4, 55,4, 53,2, 50,8, 45,7, 36,8, 30,4, 23,5, 21,5, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (467,57):

Розраховано: С 66,79, Н 7,11, N 8,99%.

Виявлено: С 65,09, Н 7,21, N 8,73%.

Приклад 69

Монооксалат 3-етил-3-[4-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 3 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(2-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 180-183°C.

ІК (KBr): 3201, 1707 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 10,4 (1H, br s), 9,1 (2H, br s), 7,21 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, dt, J=7,7, 1,1 Гц), 7,02-6,94 (3H, m), 6,91-6,87 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=7,7 Гц), 3,78 (3H, s), 3,15 (8H, br s), 2,88 (2H, t, J=7,8 Гц), 1,78-1,68 (4H, m), 1,53 (2H, m), 0,99-0,94 (1H, m), 0,83-0,77 (1H, m), 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 180,8, 164,6, 152,0, 142,7, 139,8, 132,2, 127,8, 123,5, 123,2, 121,7, 121,0, 118,4, 112,1, 109,3, 55,5, 55,5, 53,2, 51,4, 47,4, 36,6, 30,4, 23,7, 21,5, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (497,60):

Розраховано: С 65,17, Н 7,09, N 8,44%.

Виявлено: С 65,10, Н 7,07, N 8,46%.

Приклад 70

Монооксалат 3-етил-3-[4-(4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]бутил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 3 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 4-(піримідин-2-іл)піперазину.

Т.пл.: 132-134°C.

ІК (KBr): 3200, 1700, 1622, 1198см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 10,4 (1H, s), 8,42 (2H, d, J=4,8 Гц), 8,4 (2H, br s), 7,20 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,17 (1H, dt, J=1,1, 7,6 Гц), 6,99 (1H, dt, J=0,8, 7,5 Гц), 6,86 (1H, d, J=7,7 Гц), 3,92 (4H, br s), 3,05 (4H, br s), 2,82 (2H, t, J=8,0 Гц), 1,79-1,67 (4H, m), 1,53 (2H, m), 0,98-0,95 (1H, m), 0,82-0,78 (1H, m), 0,50 (3H, t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 180,9, 164,5, 142,7, 132,2, 127,8, 123,2, 121,7, 109,4, 55,7, 53,2, 50,8, 40,9, 36,6, 30,4, 23,8, 21,5, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (469,55):

Розраховано: С 61,39, Н 6,65, N 14,92%.

Виявлено: С 61,38, Н 6,61, N 14,84%.

Приклад 71

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки

бки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 131-133°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3237, 1720 (C=O), 1691 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 8,88 (1Н, s), 8,17 (1Н, dd, J=1,9, 5,4 Гц), 7,46 (1Н, dt, J=2,0, 7,9 Гц), 7,19 (1Н, dt, J=1,4, 7,6 Гц), 7,11 (1Н, d, J=7,4 Гц), 7,04 (1Н, dt, J=0,9, 7,4 Гц), 6,91 (1Н, d, J=7,7 Гц), 6,62 (1Н, d, J=7,2 Гц), 6,61 (1Н, d, J=7,9 Гц), 3,56 (4Н, t, J=4,2 Гц), 2,55 (4Н, br s), 2,31 (2Н, t, J=7,8 Гц), 1,97-1,87 (2Н, m), 1,83-1,74 (2Н, m), 1,53-1,44 (2Н, m), 1,14-1,08 (1Н, m), 0,95-0,89 (1Н, m), 0,63 (3Н, t, J=7,4 Гц) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>С-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,5, 159,3, 147,9, 141,4, 137,4, 132,4, 127,6, 123,0, 122,3, 113,4, 109,6, 107,0, 58,1, 54,1, 52,7, 44,7, 37,4, 31,0, 26,4, 22,2, 8,5 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O (378,52):

Розраховано: С 72,98, Н 7,99, N 14,80%.

Виявлено: С 72,66, Н 8,01, N 14,67%.

Приклад 72

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 3 з 5-сульфонаміда 3-(4-хлорбутил)-3-етил-2-оксоіндоліну і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 188-190°C.

ІК (KBr): 3352, 1720 (C=O), 1319, 1161 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц) 0,53 (3Н, t, J=7,4 Гц), 0,90-0,76 (1Н, m), 1,04-0,90 (1Н, m), 1,60-1,46 (2Н, m), 1,86-1,70 (4Н, m), 2,82 (2Н, t, J=7,8 Гц), 3,06 (4Н, br s), 3,37 (4Н, br s), 6,84 (1Н, dd, J=1,2, 7,8 Гц), 6,92 (1Н, dd, J=1,8, 8,4 Гц), 7,00 (1Н, t, J=2,1 Гц), 7,01 (1Н, d, J=7,9 Гц), 7,24 (1Н, t, J=8,1 Гц), 7,67 (1Н, d, J=1,7 Гц), 7,70 (1Н, dd, J=1,8, 8,2 Гц), 8,0-6,8 (4Н, br s), 10,84 (1Н, s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>С-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 181,0, 164,3, 151,3, 145,8, 137,6, 134,1, 132,5, 130,7, 126,6, 120,9, 119,1, 115,3, 114,2, 109,2, 55,6, 53,4, 50,9, 45,5, 36,4, 30,2, 23,9, 21,5, 8,5 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (581,09):

Розраховано: С 53,74, Н 5,72, Cl 6,10, N 9,64, S 5,52%.

Виявлено: С 53,38, Н 5,67, Cl 6,06, N 9,41, S 5,33%.

Приклад 73

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 175-177°C (етилацетат).

ІК (KBr): 3171, 1712 (C=O), 815 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,62 (3Н, t, J=7,4 Гц), 0,90-0,85 (1Н, m), 1,20-0,90 (1Н, m), 1,50-1,30 (2Н, m), 1,94-1,73 (4Н, m), 2,24 (2Н, t, J=7,8 Гц), 2,34 (3Н, s), 2,49 (4Н, t, J=5,0 Гц), 3,10 (4Н, t, J=5,0 Гц), 6,78 (1Н, d, J=7,9 Гц), 6,79 (2Н, d, J=9,1 Гц), 6,92 (1Н, d, J=0,6 Гц), 6,99 (1Н, d, J=7,9 Гц), 7,18 (2Н, d, J=9,1 Гц), 8,45 (1Н, s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>С-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,8, 149,8, 139,0, 132,6, 131,6, 128,8, 127,8, 124,3, 123,6, 117,0, 109,2, 58,1, 54,2, 52,9, 48,9, 37,5, 31,0, 26,9, 22,2, 21,2, 8,5 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>O (426,01):

Розраховано: С 70,49, Н 7,57, Cl 8,32, N 9,86%.

Виявлено: С 70,16, Н 7,34, Cl 8,16, N 9,61%.

Приклад 74

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 109-110°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3172, 1713 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3Н, t, J=7,4 Гц), 0,96-0,86 (1Н, m), 1,18-1,06 (1Н, m), 1,49-1,34 (2Н, m), 1,84-1,74 (2Н, m), 1,97-1,88 (2Н, m), 2,24 (2Н, t, J=7,8 Гц), 2,51 (4Н, t, J=4,9 Гц), 3,04 (4Н, t, J=4,9 Гц), 3,76 (3Н, s), 6,91-6,79 (5Н, m), 7,05 (1Н, dt, J=0,9, 7,4 Гц), 7,12 (1Н, dd, J=0,6, 7,4 Гц), 7,20 (1Н, dt, J=1,4, 7,7 Гц), 8,23 (1Н, s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>С-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,2, 153,7, 145,7, 141,2, 132,6, 127,6, 123,1, 122,4, 118,1, 114,4, 109,4, 58,3, 55,5, 54,1, 53,2, 50,5, 37,6, 31,1, 27,0, 22,3, 8,5 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (407,56):

Розраховано: С 73,68, Н 8,16, N 10,31%.

Виявлено: С 72,89, Н 8,27, N 10,14%.

Приклад 75

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-ізобутил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-ізобутил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 214-216°C.

ІК (KBr): 3166, 2411, 1701 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 0,56 (3Н, d, J=6,7 Гц), 0,67 (3Н, d, J=6,7 Гц), 0,79-0,72 (1Н, m), 1,03-0,91 (1Н, m), 1,25-1,15 (1Н, m), 1,80-1,55 (6Н, m), 2,94 (4Н, br s), 3,18 (2Н, t, J=11,9 Гц), 3,44-3,35 (4Н, m), 6,86 (1Н, d, J=7,9 Гц), 6,86 (1Н, dd, J=2,0, 7,8 Гц), 6,93 (1Н, dd, J=1,9, 8,4 Гц), 6,98 (1Н, dt, J=0,9, 7,5 Гц), 7,03 (1Н, t, J=2,1 Гц), 7,17 (1Н, dt, J=1,2, 7,7 Гц), 7,22 (1Н, d, J=7,7 Гц), 7,25 (1Н, t, J=8,1 Гц), 10,4 (1Н, s), 11,1 (1Н, br s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>С-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 181,2, 151,0, 142,4, 134,1, 132,4, 130,8, 127,7, 123,5, 121,6, 119,3, 115,4, 114,3, 109,4, 55,0, 52,1, 50,3, 45,7, 44,9, 38,9, 25,7, 25,1, 24,2, 23,2, 20,8 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (476,49):

Розраховано: С 65,54, Н 7,40, Cl 11,48, N 8,82%.

Виявлено: С 65,05, Н 7,35, Cl 14,45, N 8,65%.

Приклад 76

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 145-146°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3163, 1712 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,84 (1H, m), 1,18-1,06 (1H, m), 1,50-1,36 (2H, m), 1,96-1,73 (4H, m), 2,24 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,49 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,10 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,80 (2H, d, J=9,0 Гц), 6,88 (1H, dt, J=0,7, 7,7 Гц), 7,05 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Гц), 7,12 (1H, dt, J=0,7, 7,4 Гц), 7,18 (2H, d, J=9,2 Гц), 7,20 (1H, dt, J=1,4, 7,6 Гц), 7,92 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,6, 149,9, 141,3, 132,6, 128,9, 127,6, 124,4, 123,0, 122,3, 117,1, 109,5, 58,1, 54,2, 52,9, 49,0, 37,5, 31,0, 26,9, 22,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>O (411,98):

Розраховано: C 69,97, H 7,34, Cl 8,61, N 10,20%.

Виявлено: C 69,49, H 7,37, Cl 8,63, N 10,06%.

Приклад 77

3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 116-117°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3163, 1717 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,62 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,84 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,50-1,34 (2H, m), 1,80-1,72 (2H, m), 1,95-1,87 (2H, m), 2,24 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,48 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,67 (1H, dd, J=2,3, 8,8 Гц), 6,76-6,70 (2H, m), 6,78 (1H, ddd, 0,8, 1,9, 8,0 Гц), 6,83 (1H, t, J=2,1 Гц), 7,03 (1H, dd, J=5,4, 8,1 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,0 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 8,5, 22,2, 26,8, 31,0, 37,5, 48,5, 52,9, 53,9, 58,1, 98,3 (d, J=26,7 Гц), 108,6 (d, J=22,1 Гц), 113,7, 115,6, 119,1, 123,8 (d, J=9,5 Гц), 127,8 (d, J=3,1 Гц), 129,9, 134,8, 142,6 (d, J=11,8 Гц), 152,2, 162,4 (d, J=244,1 Гц)млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (429,97):

Розраховано: C 67,04, H 6,80, Cl 8,25, N 9,77%.

Виявлено: C 66,97, H 6,86, Cl 8,18, N 9,74%.

Приклад 78

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 142-144°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3178, 1714 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,86 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,32-1,50 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m), 2,24 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,34 (3H, s), 2,48 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,74 (1H, dd, J=2,1, 8,3 Гц), 6,78 (1H, dd, J=2,5, 7,9 Гц), 6,78 (1H, d, J=7,9 Гц), 6,84 (1H, t, J=2,1 Гц), 6,92 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,13 (1H, t, J=8,1 Гц), 8,26 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,3, 152,3, 138,8, 134,9, 132,6, 131,8, 129,9, 127,9, 123,8,

119,1, 115,6, 113,7, 109,1, 58,1, 54,2, 52,9, 48,5, 37,6, 31,1, 26,9, 22,3, 21,2, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>O (426,01):

Розраховано: 70,49, H 7,57, Cl 8,32, N 9,86%.

Виявлено: C 70,37, H 7,56, Cl 8,26, N 9,79%.

Приклад 79

5,7-дихлор-3-[4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил]-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 182-183°C (етанол)

ИК (KBr): 3100, 1732 (C=O), 744см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 0,52 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,88-0,75 (1H, m), 0,98-0,90 (1H, m), 1,40-1,20 (2H, m), 1,85-1,70 (4H, m), 2,20-2,09 (2H, m), 2,37 (4H, t, J=4,6 Гц), 3,09 (4H, t, J=4,6 Гц), 6,76 (1H, dd, J=1,3, 7,8 Гц), 6,85 (1H, dd, J=1,8, 8,3 Гц), 6,89 (1H, t, J=2,0 Гц), 7,19 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,36 (1H, d, J=2,0 Гц), 7,39 (1H, d, J=1,9 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 180,5, 152,4, 139,5, 136,0, 133,9, 130,4, 127,2, 126,4, 122,4, 118,0, 114,5, 114,1, 113,6, 57,2, 55,0, 52,5, 47,7, 36,7, 30,4, 26,2, 21,8, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (480,87):

Розраховано: C 59,95, H 5,87, Cl 22,12, N 8,74%.

Виявлено: C 59,86, H 5,94, Cl 21,43, N 8,58%.

Приклад 80

3-етил-5-метил-3-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 168-170°C (етилацетат-етанол).

ИК (KBr): 1717(C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,62 (3H, t), 0,92-0,60 (1H, m), 1,26-1,09 (1H, m), 1,50-1,37 (2H, m), 1,79-1,71 (2H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 2,23 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,45 (4H, t, J=5,1 Гц), 3,48 (4H, t, J=5,1 Гц), 6,59 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,78 (1H, d, J=7,9 Гц), 6,92 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J=0,9, 7,9 Гц), 7,45 (1H, dt, J=2,0, 7,7 Гц), 8,18-8,16 (1H, m), 8,77 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,6, 159,5, 147,9, 138,9, 137,4, 132,6, 131,7, 127,9, 123,7, 113,1, 109,2, 107,0, 58,3, 54,2, 52,9, 45,1, 37,6, 31,0, 26,9, 22,3, 21,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O (392,55):

Розраховано: C 73,43, H 8,22, N 14,27%.

Виявлено: C 73,11, H 8,19, N 14,26%.

Приклад 81

3-{4-[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(2-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 145-148°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3178, 1705 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,93-0,86 (1H, m), 1,20-1,15 (1H, m), 1,52-1,34 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,98-1,86 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,55 (4H, br s), 3,03 (4H, br s), 6,91 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,94 (1H, dt, J=1,5, 7,6 Гц), 7,01 (1H, dd, J=1,5, 8,1 Гц), 7,05 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Гц), 7,12 (1H, dd, J=1,2, 7,3 Гц), 7,23-7,17 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J=1,5, 7,6 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 182,4, 149,3, 141,3, 132,6, 130,6, 128,7, 127,6, 127,5, 123,5, 123,0, 122,3, 120,3, 109,5, 58,2, 54,2, 53,2, 51,1, 37,6, 31,0, 27,0, 22,3, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>O (411,98):

Розраховано: С 69,97, Н 7,34, Cl 8,61, N 10,20%.

Виявлено: С 69,88, Н 7,36, Cl 8,90, N 9,89%.

Приклад 82

3-Етил-6-фтор-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 137-139°C (гексан-етилацетат).

TR (KBr): 3150, 1712 (C=O), 1141см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,96-0,85 (1H, m), 1,16-1,14 (1H, m), 1,52-1,34 (1H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,98-1,86 (2H, m), 2,25 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,47 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,50 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,65-6,61 (2H, m), 6,66 (1H3 dd, J=2,2, 8,8 Гц), 6,75 (1H, dt, J=2,2, 8,9 Гц), 7,05 (1H, dd, J=5,4, 8,1 Гц), 7,47 (1H, dt, J=1,9, 7,8 Гц), 8,20-8,18 (1H, m), 8,79 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 8,5, 22,2, 26,9, 31,0, 37,6, 45,1, 52,9, 53,8, 58,3, 98,2 (d, J=27,1 Гц), 107,0, 108,6 (d, J=22,5 Гц), 113,2, 123,9 (d, J=9,6 Гц), 127,8 (d, J=2,7 Гц), 137,4, 142,5 (d, J=11,4 Гц), 147,9, 159,5, 162,4 (d, J=244,1 Гц), 182,8млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O (396,51):

Розраховано: С 69,67, Н 7,37, N 14,13%.

Виявлено: С 69,04, Н 7,40, N 13,93%.

Приклад 83

3-{4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазину.

Т.пл.: 146-147°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 1714 (C=O), 1000см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 0,62 (3H, t, J=7,4 Гц), 10,95-0,84 (1H, m), 1,164.04 (1H, m), 1,50-1,32 (2H, m), 2,00-1,70 (4H, m), 2,26 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,56 (4H, br s), 3,00 (4H, br s), 4,31-4,21 (4H, m), 6,51 (1H, dd, J=1,5, 8,0 Гц), 6,58 (1H, dd, J=1,4, 8,2 Гц), 6,63 (1H, dd, J=2,3, 8,8 Гц), 6,78-6,70 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=5,3, 8,2 Гц), 8,89 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 8,7, 22,5, 27,1, 31,3, 37,8, 50,9, 53,4, 54,0, 58,5, 64,2, 64,5, 98,4 (d, J=27,5 Гц), 108,8 (d, J=22,2 Гц), 110,9, 112,1, 120,8, 124,1 (d, J=9,5 Гц), 128,1 (d, J=2,7 Гц),

136,6, 141,9, 142,8 (d, J=11,8 Гц), 144,2, 162,5 (d, J=244,1 Гц), 183,0млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (453,56):

Розраховано: С 68,85, Н 7,11, N 9,26%.

Виявлено: С 68,76, Н 7,07, N 9,30%.

Приклад 84

3-етил-5-фтор-3-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)бутил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 144-147°C (гексан-етилацетат).

IK (KBr): 1710, 1592, 1486см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 8,73 (1H, br s), 8,17 (1H, m), 7,45 (1H, m), 6,87 (3H, m), 6,61 (1H, m), 6,60 (1H, m), 3,49 (4H, t, J=5,1 Гц), 2,46 (4H, t, J=5,1 Гц), 2,24 (2H, t, J=7,6 Гц), 1,93 (2H, m), 4,76 (2H, m), 1,43 (2H, m), 1,12 (1H, m), 0,91 (1H, m), 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 182,3, 159,5, 159,2 (d, J=240,3 Гц), 147,9, 137,4, 137,2 (d, J=1,9 Гц), 134,5 (d, J=7,6 Гц), 114,0 (d, J=23,3 Гц), 113,2, 110,9 (d, J=24,0 Гц), 110,0 (d, J=8,0 Гц), 107,0, 58,2, 54,9 (d, J=1,9 Гц), 53,0, 45,1, 37,5, 31,0, 26,8, 22,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O (396,51):

Розраховано: С 69,67, Н 7,37, N 14,13%.

Виявлено: С 69,15, Н 7,30, N 14,09%.

Приклад 85

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 121-124°C.

IK (KBr): 1711 (C=O), 1178см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,82-0,76 (1H, m), 1,00-0,92 (1H, m), 1,83-1,61 (6H, m), 2,96 (4H, br s), 3,17 (2H, br s), 3,41 (2H, br s), 3,80 (2H, br s), 6,87-6,83 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J=2,1, 8,3 Гц), 6,99 (1H, dd, J=2,6, 8,5 Гц), 7,03 (1H, t, J=2,0 Гц), 7,18 (H, dd, J=2,7, 8,5 Гц), 7,24 (1H, t, J=8,1 Гц) 10,5 (1H, s), 11,0 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,5, 21,4, 23,2, 30,2, 36,5, 44,9, 50,4, 53,9, 54,0, 55,1, 110,0 (d, J=8,0 Гц), 111,2 (d, J=24,0 Гц), 114,0 (d, J=23,3 Гц), 114,3, 115,4, 119,3, 130,8, 134,1, 134,2 (d, J=8,0 Гц), 138,8 (d, J=1,5 Гц), 151,0, 158,3 (d, J=236,5 Гц), 180,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O (466,43):

Розраховано: С 61,80, Н 6,48, Cl 15,20, N 9,01%

Виявлено: С 60,57, Н 6,50, Cl 14,70, N 8,77%.

Приклад 86

3-{4-[4-(4-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 145-147°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3284, 1716 (C=O), 1088 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,96-0,84 (1H, m), 1,12-1,04 (1H, m), 1,48-1,35 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,95-1,81 (2H, m), 2,25 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,50 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,11 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,64 (1H, dd, J=2,4, 8,7 Гц), 6,75 (1H, ddd, J=2,4, 8,2, 9,7 Гц), 6,81 (2H, d, J=9,0 Гц), 7,04 (1H, dd, J=5,3, 8,2 Гц), 7,18 (2H, d, J=8,9 Гц), 8,28 (1H, s)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 101 МГц): 8,5, 22,2, 26,9, 31,1, 37,6, 49,0, 53,0, 53,8, 58,1, 98,2 (d, J=27,1 Гц), 108,7 (d, J=22,1 Гц), 117,1, 123,9 (d, J=9,9 Гц), 124,4, 127,8 (d, J=2,7 Гц), 128,9, 142,4 (d, J=11,4 Гц), 149,9, 162,4 (d, J=244,2 Гц), 182,6млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$  (429,97):

Розраховано: С 67,04, Н 6,80, Cl 8,25, N 9,77%.

Виявлено: С 66,81, Н 6,79, Cl 8,10, N 9,70%.

Приклад 87

5,7-дихлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 152-154°C (гептан-етилацетат).

ИК (KBr): 3137, 1719 (C=O), 826 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 400 МГц): 0,65 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,86 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,50-1,36 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,51 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,12 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,81 (2H, d, J=9,1 Гц), 7,01 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,18 (2H, d, J=9,1 Гц), 7,23 (1H, d, J=1,8 Гц), 8,15 (1H, s)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 101 МГц): 180,3, 149,9, 137,7, 135,3, 128,9, 128,2, 127,5, 124,4, 122,0, 117,1, 115,7, 57,9, 55,8, 53,0, 49,1, 37,5, 31,1, 26,7, 22,2, 8,5млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$  (480,87):

Розраховано: С 59,95, Н 5,87, Cl 22,12, N 8,74%.

Виявлено: С 59,80, Н 5,86, Cl 21,83, N 8,72%.

Приклад 88

Моногідрохлорид 7-хлор-3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 7-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 205-207°C.

ИК (KBr): 3127, 3088, 1713 (C=O), 779 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMC, 400 МГц): 0,53 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,83-0,78 (1H, m), 0,99-0,93 (1 H, m), 1,88-1,64 (6H, m), 2,98 (4H, br s), 3,21 (2H, t, J=11,5 Гц), 3,43 (2H, br s), 3,84 (2H, d, J=11,7 Гц), 6,86 (1H, dd, J=1,5, 7,8 Гц), 6,94 (1H, dd, J=2,0, 8,1 Гц), 7,03 (1H, t, J=2,0 Гц), 10,9 (1H, s), 11,3 (1H, br s)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMC, 101 МГц): 8,5, 21,4, 23,2, 30,3, 36,5, 44,9, 50,3, 55,0, 110,5 (d, J=24,4 Гц), 113,5 (d, J=11,1 Гц), 114,3, 114,7 (d, J=26,7 Гц), 115,4, 119,3, 130,8, 134,1, 135,4 (d, J=8,4 Гц), 136,8

(d, J=2,3 Гц), 151,0, 158,0 (d, J=240,7 Гц), 180,5млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$  (500,88):

Розраховано: С 57,55, Н 5,84, Cl 21,23, N 8,39%.

Виявлено: С 56,80, Н 5,77, Cl 20,93, N 8,33%.

Приклад 89

Моногідрохлорид 5-хлор-3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 237-239°C.

ИК (KBr): 3133, 2446, 1710 (C=O), 1150, 946 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMC, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,96-0,78 (2H, m), 1,87-1,63 (6H, m), 2,98 (4H, s), 3,20 (2H, t, J=11,8 Гц), 3,48-3,42 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=12,5 Гц), 6,86 (1H, dd, J=1,4, 7,8 Гц), 6,90 (1H, d, J=9,4 Гц), 6,94 (1H, dd, J=2,0, 8,2 Гц), 7,03 (1H, t, J=2,0 Гц), 7,25 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,52 (1H, d, J=7,4 Гц), 10,79 (1H, s), 11,15 (1H, br s)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMC, 101 МГц): 8,5, 21,4, 23,2, 30,2, 36,4, 44,9, 50,3, 53,4, 55,0, 99,0 (d, J=26,3 Гц), 111,7 (d, J=18,3 Гц), 114,3, 115,4, 119,3, 125,1, 129,4 (d, 3,4 Гц), 130,8, 134,1, 143,0 (d, J=11,5 Гц), 151,0, 156,9 (d, J=243,8 Гц), 180,6млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$  (500,88):

Розраховано: С 57,55, Н 5,84, Cl 21,23, N 8,39%.

Виявлено: С 57,08, Н 5,71, Cl 20,76, N 8,27%.

Приклад 90

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 148-150°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3278, 1716 (C=O), 1178, 823 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 400 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,97-0,86 (1H, m), 1,16-1,07 (1H, m), 1,49-1,35 (2H, m), 1,81-1,70 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 2,25 (2H, t, J=7,5 Гц), 2,50 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,11 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,80 (2H, d, J=9,1 Гц), 6,94-6,78 (3H, m), 7,18 (2H, d, J=9,1 Гц), 8,03 (1 H, s)млн $^{-1}$ .

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC, 101 МГц): 8,5, 22,2, 26,8, 31,1, 37,5, 49,0, 53,0, 54,9 (d, J=1,9 Гц), 58,1, 110,0 (d, J=8,0 Гц), 111,0 (d, J=24,4 Гц), 114,0 (d, J=23,7 Гц), 117,1, 124,4, 128,9, 134,4 (d, J=8,0 Гц), 137,1 (d, J=1,9 Гц), 149,9, 159,2 (d, J=240,3 Гц), 182,2млн $^{-1}$ .

Аналіз Формули  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$  (429,97):

Розраховано: С 67,04, Н 6,80, Cl 8,25, N 9,77%

Виявлено: С 66,35, Н 6,78, Cl 8,11, N 9,69%.

Приклад 91

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 123-125°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3363, 1705 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,62 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,92-0,88 (1H, m), 1,22-1,10 (1H, m), 1,45-1,37 (2H, m), 2,23 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,49 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,76 (3H, s), 6,39 (1H, ddd, J=0,6, 2,3, 8,1 Гц), 6,43 (1H, t, J=2,3 Гц), 6,50 (1H, ddd, J=0,6, 2,3, 8,2 Гц), 6,90 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,03 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Гц), 7,10 (1H, dd, J=0,8, 7,4 Гц), 7,14 (1H, t, J=8,1 h), 7,18 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 9,39 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,9, 160,4, 152,6, 141,5, 132,5, 129,6, 127,5, 122,9, 122,2, 109,5, 108,7, 104,2, 102,3, 58,1, 55,0, 54,1, 52,9, 48,8, 37,4, 30,9, 26,8, 22,2, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (407,56):

Розраховано: С 73,68, Н 8,16, N 10,31%.

Виявлено: С 73,50, Н 8,19, N 10,11%.

Приклад 92

Монооксалат 3-{5-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 3 з 3-(5-бромпентил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 127-129°C.

ИК (KBr): 3187, 1705 (C=O), 754см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 400 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,90-0,76 (1H, m), 1,04-0,90 (1H, m), 1,15 (2H, q, J=6,8 Гц), 1,50 (2H, q, J=7,5 Гц), 1,80-1,64 (4H, m), 2,81 (2H, t, J=7,9 Гц), 3,07 (4H, br s), 3,38 (4H, br s), 6,84 (2H, d, J=8,4 Гц), 6,93 (1H, dd, J=2,0, 8,4 Гц), 6,98 (1H, dt, J=0,9, 7,6 Гц), 7,00 (1H, t, J=2,3 Гц), 7,16 (1H, dt, J=1,1, 7,7 Гц), 7,20 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,24 (1H, dt, J=8,1 Гц), 8,8-7,4 (2H, br s), 10,35 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMC, 101 МГц): 180,9, 164,3, 151,3, 142,7, 134,1, 132,4, 130,7, 127,7, 123,1, 121,6, 119,1, 115,2, 114,2, 109,3, 55,9, 53,2, 50,9, 45,6, 36,9, 30,5, 26,6, 23,8, 23,6, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (516,04):

Розраховано: С 62,84, Н 6,64, Cl 6,87, N 8,14%.

Виявлено: С 62,43, Н 6,68, Cl 6,92, N 8,04%.

Приклад 93

3-етил-3-[5-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-пентил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-бромпентил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Т.пл.: 127-128°C (гексан-етилацетат).

ИК (KBr): 3155, 1710 (C=O), 1683см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,93-0,88 (1H, m), 1,30-1,09 (3H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 1,95-1,70 (4H, m), 2,47 (4H, t, J=5,1 Гц), 3,50 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,63-6,58 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J=0,3, 7,7 Гц), 7,04 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Гц), 7,11 (1H, dd, J=0,6, 6,7 Гц), 7,18 (1H, dt, J=1,4, 7,6 Гц), 7,45 (1H, dt, J=2,0, 7,8 Гц), 8,17 (1H, ddd, J=0,8, 2,0, 4,9 Гц), 8,90 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,6, 159,5, 147,9, 141,4, 137,3, 132,7, 127,5, 122,9, 122,3, 113,2, 109,5, 107,4, 58,6, 54,2, 53,0, 45,1, 37,6, 31,1, 27,7, 26,4, 24,1, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O (392,55):

Розраховано: С 73,43, Н 8,22, N 14,27%.

Виявлено: С 72,96, Н 8,19, N 14,02%.

Приклад 94

Моногідрохлорид 3-{5-[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(5-бромпентил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(2-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 100-103°C.

ИК (KBr): 3432, 2459, 1709 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,62 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,0-0,90 (1H, m), 1,18-1,08 (1H, m), 1,31-1,20 (2H, m), 1,93-1,72 (6H, m), 2,51 (2H, t, J=8,4 Гц), 3,2-2,9 (2H, br s), 3,7-3,3 (6H, br s), 6,95 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,10-7,02 (3H, m), 7,11 (1H, d, J=6,4 Гц), 7,20 (1H, dt, J=1,4, 7,7 Гц), 7,23 (1H, dt, J=1,5, 7,6 Гц), 7,36 (1H, dd, J=1,6, 7,8 Гц), 8,56 (1H, s), 12,6 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 182,0, 147,1, 141,3, 132,2, 130,6, 128,7, 127,9, 127,7, 125,1, 123,0, 122,4, 121,0, 109,7, 57,3, 53,9, 52,2, 47,9, 37,1, 31,1, 26,7, 23,7, 23,1, 8,5млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (462,47):

Розраховано: С 64,93, Н 7,19, Cl 15,33, N 9,09%.

Виявлено: С 64,08, Н 7,18, Cl 15,12, N 9,04%.

Приклад 95

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(4-фторфеніл)піперазину.

Т.пл.: 118-119°C (гексан-етилацетат)

ИК (KBr): 3161, 1713(C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,94-0,88 (1H, m), 1,14-1,10 (1H, m), 1,47-1,35 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,50 (4H, t, J=4,9 Гц), 3,06 (4H, t, J=4,9 Гц), 6,82 (2H, dd, J=4,7, 9,3 Гц), 6,90 (1H, d, J=8,0 Гц), 6,93 (2H, t, J=9,1 Гц), 7,04 (1H, dt, J=0,8, 7,5 Гц), 7,11 (1H, d, J=6,6 Гц), 7,19 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 9,06 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 101 МГц): 8,5, 22,2, 26,9, 31,0, 37,5, 50,0, 53,1, 54,2, 58,1, 109,5, 115,4 (d, J=22,1 Гц), 117,6 (d, J=7,6 Гц), 122,3, 123,0, 127,6, 132,6, 141,4, 147,9 (d, J=1,9 Гц), 157,0 (d, J=238,8 Гц), 182,8млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O (395,52):

Розраховано: С 72,88, Н 7,65, N 10,62%.

Виявлено: С 73,22, Н 7,74, N 10,47%.

Приклад 96

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону і 1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазину.

Т.пл.: 204-206°C.

ИК (KBr): 3177, 1700 (C=O), 1307, 1137см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC, 400 МГц): 0,60 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,00-0,90 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,96-



1,72 (6H, m), 3,00-2,88 (4H, m), 3,68-3,47 (6H, m), 6,97 (1H, dd, J=2,8, 8,9 Гц), 6,98 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,03 (1H, t, J=7,4 Гц), 7,08 (1H, d, J=6,4 Гц), 7,17 (1H, d, J=2,7 Гц), 7,19 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,8 Гц), 9,29 (1H, s), 12,47 (1H, br s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 101 МГц): 8,4, 21,7, 23,3, 31,1, 36,6, 46,2, 51,3, 51,4, 53,8, 56,9, 110,0, 116,0 (q, J=5,7 Гц), 120,8, 122,4, 122,6 (q, J=273,5 Гц), 122,8, 123,8 (q, J=1,5 Гц), 127,8, 128,9 (q, J=31,3 Гц), 131,7, 132,3, 141,5, 148,0, 181,9 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (516,44):

Розраховано: С 58,14, Н 5,86, Cl 13,73, N 8,14%.

Виявлено: С 57,99, Н 5,85, Cl 13,67, N 8,07%.

Приклад 97

Гідрохлорид 3-{4-[4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону - вода - ізопропанол (1:1:1)

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3,4-дихлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 224-226°C.

ІК (KBr): 3385, 1708 (C=O), 946 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,81-0,77 (1H, m), 1,01-0,95 (1H, m), 1,82-1,62 (6H, m), 3,6-2,9 (8H, m), 3,82 (1H, br s), 4,38 (1H, br s), 6,87 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,02-6,97 (2H, m), 7,23-7,16 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=9,0 Гц), 10,4 (1H, s), 11,1 (1H, br s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,6, 21,4, 23,3, 30,3, 36,6, 44,9, 50,2, 53,2, 55,1, 109,4, 116,0, 117,1, 120,9, 121,7, 123,2, 127,8, 130,8, 131,8, 132,1, 142,7, 149,5, 180,8 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (561,00):

Розраховано: С 57,81, Н 7,19, Cl 18,96, N 7,49%.

Виявлено: С 58,46, Н 7,26, Cl 18,89, N 7,87%.

Приклад 98

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(4-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлор-2-метилфеніл)піперазину.

Т.пл.: 247-249°C.

ІК (KBr): 3138, 2435, 1712 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,86-0,81 (1H, m), 0,98-0,96 (1H, m), 1,76-1,63 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,97 (2H, s), 3,11 (8H, br s), 6,85 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,00 (1, dt, J=1,0, 7,5 Гц), 7,04 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,18 (1H, dt, J=1,2, 7,6 Гц), 7,23-7,21 (2H, m), 7,26 (1H, d, J=2,2 Гц), 10,45 (1H, s), 11,1 (1H, br s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,6, 17,4, 21,4, 23,3, 30,3, 36,6, 48,1, 51,3, 53,2, 55,1, 109,4, 120,9, 121,7, 123,2, 126,5, 127,8, 130,6, 132,1, 134,7, 142,7, 148,9, 180,8 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (462,47):

Розраховано: С 64,93, Н 7,19, Cl 15,33, N 9,09%.

Виявлено: С 65,25, Н 7,27, Cl 15,00, N 9,02%.

Приклад 99

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлор-4-метилфеніл)піперазину.

Т.пл.: 103-106°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3166, 1716 (C=O), 749 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,49 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,84-0,76 (1H, m), 0,98-0,94 (1H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 1,74-1,68 (2H, m), 2,12 (2H, t, J=6,6 Гц), 2,19 (3H, s), 2,34 (4H, t, J=4,7 Гц), 3,01 (4H, t, J=4,7 Гц), 6,77 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Гц), 6,83 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,87 (1H, d, J=2,4 Гц), 6,96 (1H, dt, J=0,7, 7,0 Гц), 7,17-7,10 (3H, m), 10,3 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,6, 18,6, 22,0, 26,6, 30,5, 37,1, 48,2, 52,6, 53,3, 57,6, 109,2, 114,3, 115,3, 121,5, 123,1, 124,8, 127,6, 131,4, 132,4, 133,8, 142,7, 150,6, 181,0 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>O (426,01):

Розраховано: С 70,49, Н 7,57, Cl 8,32, N 9,86%.

Виявлено: С 70,18, Н 7,54, Cl 8,33, N 9,79%.

Приклад 100

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлор-4-фторфеніл)піперазину.

Т.пл.: 121-124°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3441, 1713 (C=O), 752 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,95-0,88 (1H, m), 1,15-1,10 (1H, m), 1,47-1,35 (2H, m), 1,82-1,73 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, J=7,8 Гц), 2,49 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,06 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,72 (1H, ddd, J=3,0, 3,9, 9,1 Гц), 6,88 (1H, dd, J=2,9, 6,3 Гц), 6,88 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,00 (1H, t, J=8,9 Гц), 7,05 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Гц), 7,12 (1H, dt, J=0,7, 7,4 Гц), 7,21 (1H, dt, J=1,5, 7,6 Гц), 7,88 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 50,3 і 101 МГц): 8,5, 22,2, 26,9, 31,1, 37,6, 49,5, 52,9, 54,1, 58,1, 109,3, 115,6 (d, J=6,5 Гц), 116,5 (d, J=21,7 Гц), 117,8, 120,9 (d, J=18,4 Гц), 122,4, 123,1, 127,6, 132,6, 141,1, 148,4 (d, J=2,7 Гц), 152,1 (d, J=241,1 Гц), 181,9 млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (429,97):

Розраховано: С 67,04, Н 6,80, Cl 8,25, N 9,77%.

Виявлено: С 66,62, Н 6,78, Cl 8,26, N 9,61%.

Приклад 101

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(5-хлор-2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(5-хлор-2-метоксифеніл)піперазину.

Т.пл.: 259-263°C.

ІК (KBr): 3141 (NH), 2448 (HCl), 1704 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,87-0,76 (1H, m), 1,00-0,92 (1H, m), 1,81-1,60 (6H, m), 3,11-2,94 (6H, m), 3,49-3,40 (4H, m),

3,78 (3H, s), 6,87 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,90 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,02-6,96 (2H, m), 7,04 81H, dd, J=2,4, 8,7 Гц), 7,18 (1H, dt, J=1,0, 7,7 Гц), 7,22 (1H, d, J=7,3 Гц), 10,44 (1H, s), 11,36 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,6, 21,4, 23,2, 30,3, 36,6, 46,6, 50,9, 53,2, 55,1, 55,9, 109,3, 113,4, 118,3, 121,7, 122,6, 123,2, 124,6, 127,8, 132,1, 140,8, 142,7, 150,8, 180,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (478,47):

Розраховано: С 62,76, Н 6,95, Cl 14,82, N 8,78%.

Виявлено: С 62,39, Н 7,02, Cl 14,75, N 8,62%.

#### Приклад 102

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-ізобутил-7-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-ізобутил-7-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 146-149°C.

ІК (KBr): 3390, 3167, 1706 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,57 (3H, d, J=6,7 Гц), 0,67 (3H, d, J=6,7 Гц), 0,82-0,70 (1H, m), 1,02-0,88 (1H, m), 1,28-1,18 (1H, m), 1,76-1,57 (6H, m), 2,21 (3H, s), 3,13-2,90 (6H, m), 3,44-3,42 (2H, m), 3,75-3,73 (2H, m), 6,90 (1H, t, J=7,4 Гц), 6,99 (2H, d, J=9,2 Гц), 7,27 (2H, d, J=9,2 Гц), 10,44 (1H, s), 11,0 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 16,7, 20,9, 23,2, 23,3, 24,3, 25,0, 38,9, 45,3, 45,9, 50,4, 52,3, 55,1, 117,6, 118,6, 120,8, 121,5, 123,7, 128,9, 129,0, 132,1, 141,0, 148,6, 181,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (490,52):

Розраховано: С 66,11, Н 7,60, Cl 14,46, N 8,57%.

Виявлено: С 65,94, Н 7,54, Cl 14,25, N 8,47%.

#### Приклад 103

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(2,4-дихлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 146-148°C.

ІК (KBr): 3157, 1717 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,86-0,78 (1H, m), 1,00-0,94 (1H, m), 1,81-1,61 (6H, m), 3,46-2,97 (10H, m), 6,87 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,00 (1H, dt, J=0,9, 7,5 Гц), 7,18 (1H, dt, J=1,3, 7,6 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,22 (1H, d, J=6,8 Гц), 7,39 (1H, dd, J=2,5, 8,7 Гц), 7,58 (1H, d, J=2,5 Гц), 10,45 (1H, s), 11,20 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,6, 21,4, 23,3, 30,3, 36,6, 47,6, 51,0, 53,2, 55,2, 109,4, 121,7, 122,5, 123,2, 127,8, 128,1, 128,3, 128,6, 129,9, 132,1, 142,7, 146,7, 180,8млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (482,89):

Розраховано: С 59,70, Н 6,26, Cl 22,03, N 8,70%.

Виявлено: С 59,52, Н 6,29, Cl 21,32, N 8,39%.

#### Приклад 104

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-ізобутил-7-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-ізобутил-7-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 125-128°C.

ІК (KBr): 3386, 3160, 1711 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,52 (1H, d, J=6,7 Гц), 0,63 (1H, d, J=6,6 Гц), 0,91-0,87 (1H, m), 0,75-0,67 (1H, m), 1,21-1,13 (1H, m), 1,74-1,55 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,91-2,89 (4H, m), 3,14 (2H, m), 3,44-3,23 (2H, m), 3,76 (2H, m), 6,99-6,80 (6H, m), 7,21 (1H, t, J=8,2 Гц), 10,43 (1H, s), 11,12 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 16,7, 20,9, 23,2, 23,3, 24,3, 25,0, 44,9, 45,9, 50,3, 52,3, 55,1, 56,2, 114,3, 115,4, 118,6, 119,3, 120,8, 121,6, 129,1, 130,8, 132,1, 134,1, 141,0, 151,0, 181,7млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (490,52):

Розраховано: С 66,11, Н 7,60, Cl 14,46, N 8,57%.

Виявлено: С 63,33, Н 7,95, Cl 13,66, N 8,22%.

#### Приклад 105

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-фторфеніл)піперазину.

Т.пл.: 181-183°C.

ІК (KBr): 3168, 1705 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,83-0,77 (1H, m), 0,99-0,94 (1H, m), 1,81-1,61 (6H, m), 3,04-2,95 (4H, m), 3,20 (2H, t, J=11,9 Гц), 3,46-3,41 (2H, m), 3,82 (2H, d, J=13,1 Гц), 6,62 (1H, dt, J=1,9, 8,4 Гц), 6,85-6,81 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,00 (1H, dt, J=0,9, 7,5 Гц), 7,29-7,16 (3H, m), 10,5 (1H, s), 11,2 (1H, br s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, TMS, 101 МГц): 8,6, 21,5, 23,2, 30,3, 36,6, 44,9, 50,3, 53,2, 55,1, 102,7 (d, J=25,6 Гц), 106,0 (d, J=21,4 Гц), 109,4, 111,5 (d, J=1,9 Гц), 121,7, 123,2, 127,8, 130,8 (d, J=9,9 Гц), 132,1, 142,7, 151,5 (d, J=9,9 Гц), 163,4 (d, J=241,1 Гц), 180,8млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>3</sub>O (431,99):

Розраховано: С 66,73, Н 7,23, Cl 8,21, N 9,73%

Виявлено: С 66,14, Н 7,21, Cl 8,09, N 9,60%.

#### Приклад 106

Моногідрохлорид 5,7-дихлор-3-етил-3-{4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 4-(4-фторфеніл)піперазину.

Т.пл.: 227-229°C.

ІК (KBr): 3177, 2510, 2447, 1726, 1711 (C=O), см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 400 МГц): 0,52 (3H, t), 0,82-0,80 (1H, m), 0,96-0,94 (1H, m), 1,89-1,64 (6H, m), 3,14-2,98 (6H, m), 3,45 (2H, m), 3,67 (2H, d, J=12,1 Гц), 7,00 (2H, dd, J=4,7, 9,5 Гц), 7,09 (2H, t, J=8,9 Гц), 7,43 (2H, s), 11,04 (2H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 101 МГц): 8,5, 21,4, 23,2, 30,3, 36,4, 46,2, 50,6, 54,9, 114,3, 115,6 (d, J=22,1 Гц), 118,0 (d, J=7,6 Гц), 122,6, 126,5, 127,4, 135,8, 139,5, 146,6 (d, J=1,9 Гц), 156,7 (d, J=236,9 Гц), 180,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O (500,88):

Розраховано: С 57,55, Н 5,84, Cl 21,23, N 8,39%.

Виявлено: С 57,03, Н 5,97, Cl 20,71, N 8,22%

Приклад 107

Моногідрохлорид 5-хлор-3-{4-[4-(2,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(2,4-дихлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 238-240°C.

ІК (KBr): 3144, 2549, 2469, 1706 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 400 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,84-0,80 (1H, m), 0,95-0,90 (1H, m), 1,86-1,61 (6H, m), 3,17-3,01 (6H, m), 3,38-3,33 (2H, m), 3,47 (2H, d, J=8,7 Гц), 6,88 (1H, d, J=9,4 Гц), 7,21 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,40 (1H, dd, J=2,4, 8,7 Гц), 7,53 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,59 (1H, d, J=2,4 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 101 МГц): 8,5, 21,4, 23,3, 30,2, 36,4, 47,751,1, 53,4, 55,1, 99,0 (d, J=26,3 Гц), 111,7 (d, J=18,7 Гц), 122,5, 125,1, 128,1, 128,3, 128,7, 129,5, 130,0, 143,0 (d, J=11,1 Гц), 146,7, 156,9 (d, J=243,8 Гц), 180,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O (535,32):

Розраховано: Н 5,27, N 7,85%.

Виявлено: Н 5,42, N 7,26%.

Приклад 108

3-{3-[4-(3-Хлорфеніл)піперазин-1-іл]пропіл}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(3-хлорпропіл)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину.

Т.пл.: 119-120°C (гексан-етилацетат).

ІК (KBr): 3434, 3171, 1716 (C=O), 749см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, ТМС, 400 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,17-1,04 (1H, m), 1,40-1,24 (1H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 2,00-1,88 (2H, m), 2,26 (2H, t, J=7,4 Гц), 2,42 (4H, t, J=5,1 Гц), 3,10 (4H, t, J=5,1 Гц), 6,71 (1H, dd, J=1,7, 8,4 Гц), 6,76 (1H, dd, J=1,1, 7,9 Гц), 6,81 (1H, t, J=2,1 Гц), 6,91 (1H, d, J=7,7 Гц), 7,05 (1H, dt, J=1,1, 7,5 Гц), 7,12 (1H, d, J=6,3 Гц), 7,12 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,20 (1H, dt, J=1,4, 7,6 Гц), 8,96 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, ТМС, 101 МГц): 182,6, 152,2, 141,4, 134,8, 132,5, 129,9, 127,7, 123,0, 122,4, 119,1, 115,6, 113,7, 109,6, 58,2, 54,0, 52,8, 48,5, 35,2, 31,0, 21,2, 8,6млн<sup>-1</sup>.

Аналіз Формули C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>O (397,95):

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

Виявлено: С 69,28, Н 7,06, Cl 8,82, N 10,38%.

Приклад 109

Моногідрохлорид 3-{6-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]гексил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену в заголовку сполуку одержують у відповідності зі способом 3 з 3-(6-бромгексил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлорфеніл)піперазину, і реакційну суміш обробляють у відповідності зі способом 2.

Температура плавлення: 124-127°C.

ІК (KBr): 3073, 1711 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 200 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,3 Гц), 1,02-0,79 (2H, m), 1,31-1,13 (6H, m), 1,78-1,65 (4H, m), 2,20 (2H, t, J=7,0 Гц), 2,40 (4H, t, J=4,8 Гц), 3,12 (4H, t, J=4,8 Гц), 7,02-6,73 (5H, m), 7,24-7,13 (3H, m), 10,33 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 50,3 МГц): 8,6, 23,9, 26,2, 26,7, 29,2, 30,4, 37,1, 47,8, 52,7, 53,3, 57,8, 109,2, 113,7, 114,6, 118,1, 121,6, 123,0, 127,6, 130,5, 132,5, 134,0, 142,7, 152,4, 181,0млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>O (440,03):

Розраховано: С 70,97, Н 7,79, Cl 8,06, N 9,55%.

Обмірювано: С 71,20, Н 7,56, Cl 7,86, N 9,35%.

Приклад 110

Монооксалат 3-етил-3-[6-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)гексил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3, застосовуючи спосіб обробки 3, з 3-(6-бромгексил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 2-(піридин-1-іл)піперазину.

Температура плавлення: 132-135°C.

ІК (KBr): 3000-2400, 1702 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 200 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,96-0,80 (2H, m), 1,78-1,52 (4H, m), 2,89 (2H, t, J=8,0 Гц), 3,11 (4H, m), 3,70 (4H, m), 6,72 (1H, dd, J=5,1, 7,0 Гц), 7,02-6,81 (3H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 7,59 (1H, dt, J=2,1, 7,8 Гц), 8,15 (1H, dd, J=1,3, 5,1 Гц)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 50,3 МГц): 8,6, 23,4, 23,9, 26,1, 28,9, 30,5, 37,0, 42,2, 50,7, 53,3, 55,8, 107,8, 109,3, 114,3, 121,7, 123,1, 127,7, 132,5, 138,1, 142,7, 147,8, 158,3, 164,5, 181,0млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (496,61):

Розраховано: С 65,30, Н 7,31, N 11,28%.

Обмірювано: С 64,01, Н 7,40, N 10,85%.

Приклад 111

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-фторфеніл)піперазину.

Температура плавлення 119-122°C.

ІК (KBr): 3252, 1716 (C=O), 1178см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, ТМС, 500 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,94-0,89 (1H, m), 1,14-1,09 (1H, m), 1,48-1,37 (2H, m), 1,80-1,72 (2H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 2,25 (2H, t, J=7,7 Гц), 2,51 (4H, t, J=4,9 Гц), 3,06 (4H, t, J=4,9 Гц), 6,95-6,89 (3H, m), 6,87 (1H, dd, J=2,4, 8,2 Гц), 6,86-6,81 (3H, m), 9,53 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 125,6 МГц): 8,4, 22,1, 26,8, 30,9, 37,4, 50,0, 53,0, 54,9 (d, J=1,7 Гц), 58,0, 110,1 (d, J=8,1 Гц), 110,8 (d, J=23,9 Гц), 113,9 (d, J=23,5 Гц), 115,4 (d, J=22,2 Гц), 117,6 (d, J=7,7 Гц), 134,4 (d, J=7,7 Гц), 137,4 (d, J=1,7 Гц), 147,9 (d, J=2,1 Гц), 157,0 (d, J=238,8 Гц), 159,1 (d, J=240,1 Гц), 182,9млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (413,52):

Розраховано: С 69,71, Н 7,07, N 10,16%.

Обмірювано: С 69,90, Н 6,96, N 10,20%.

Приклад 112

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3,5-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3,5-дихлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 219-220°C.

ІК (KBr): 3205, 2396, 1722 (C=O), 798см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,81-0,77 (1H, m), 0,98-0,93 (1H, m), 1,80-1,61 (6H, m), 2,97-2,94 (4H, m), 3,27 (2H, t, J=12,4 Гц), 3,46-3,38 (2H, m), 3,91 (2H, d, J=13,2 Гц), 6,87 (1H, td, J=0,5, 7,7 Гц), 6,94 (1H, t, J=1,7 Гц), 7,00 (1H, dt, J=1,0, 7,6 Гц), 7,03 (2H, d, J=1,7 Гц), 7,18 (1H, dt, J=1,4, 7,7 Гц), 7,21 (1H, td, J=0,6, 7,3 Гц), 10,46 (1H, s), 11,33 (1H, sz)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 125,6 МГц): 8,6, 21,4, 23,2, 30,3, 36,6, 44,5, 50,1, 53,1, 55,0, 109,4, 113,8, 118,3, 121,7, 123,2, 127,7, 132,1, 134,9, 142,7, 151,4, 180,7млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (482,89):

Розраховано: С 59,70, Н 6,26, Cl 22,03, N 8,70%.

Обмірювано: С 59,02, Н 6,20, Cl 21,92, N 8,69%.

Приклад 113

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-фторфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 146-149°C.

ІК (KBr): 3170, 1715 (C=O), 1162см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,86-0,77 (1H, m), 1,00-0,94 (1H, m), 1,37-1,24 (2H, m), 1,76-1,68 (4H, m), 2,20-2,10 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 (4H, sz), 2,99 (4H, t, J=4,9 Гц), 6,73 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,90 (2H, dd, J=4,6, 9,3 Гц), 6,96 (1H, d, J=7,8 Гц), 6,99 (1H, s), 7,02 (2H, t, J=8,9 Гц), 10,24 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 125,3 МГц): 8,6, 21,0, 22,0, 26,5, 30,6, 37,1, 49,1, 52,8, 53,4, 57,6, 108,9, 115,3 (d, J=22,0 Гц), 117,0 (d, J=7,3 Гц), 123,7, 127,9, 130,3, 132,5, 140,2, 148,1 (d, J=2,0 Гц), 156,1 (d, J=235,8 Гц), 181,0млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O (409,55):

Розраховано: С 73,32, Н 7,88, N 10,26%.

Обмірювано: С 73,10, Н 7,81, N 10,12%.

Приклад 114

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3,5-дихлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 122-124°C.

ІК (KBr): 1719 (C=O), 986, 968, 822см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,81-0,77 (1H, m), 1,18-0,95 (1H, m), 1,34-1,27 (2H, m), 1,80-1,69 (4H, m), 2,18-2,13 (2H, m), 2,35 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,13 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,81 (1H, dd, J=4,4, 8,4 Гц), 6,83 (1H, t, J=1,7 Гц), 6,89 (2H, d, J=1,7 Гц), 6,98 (1H, ddd, J=2,7, 8,4, 9,6 Гц), 7,15 (1H, dd, J=2,7, 8,4 Гц), 10,37млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 125,6 МГц): 8,5, 21,9, 26,4, 30,4, 36,9, 47,3, 52,4, 54,1 (d, J=1,5 Гц), 57,4, 109,8 (d, J=8,3 Гц), 111,1 (d, J=23,9 Гц), 113,0, 113,8 (d, J=23,4 Гц), 117,0, 134,5 (d, J=7,8 Гц), 134,7, 138,8 (d, J=1,5 Гц), 152,8, 158,3 (d, J=236,3 Гц), 180,9млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O (464,41):

Розраховано: С 62,07, Н 6,08, Cl 11,52, N 9,05%.

Обмірювано: С 61,84, Н 5,86, Cl 14,97, N 8,94%.

Приклад 115

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3,4-дихлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 152-155°C.

ІК (KBr): 3058, 1709 (C=O), 823, 794см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,82-0,76 (1H, m), 0,99-0,92 (1H, m), 1,35-1,24 (2H, m), 2,00-1,67 (4H, m), 2,19-2,11 (2H, m), 2,36 (4H, t, J=5,0 Гц), 3,09 (4H, t, J=5,0 Гц), 6,81 (1H, dd, J=4,4, 8,4 Гц), 6,89 (1H, dd, J=2,9, 9,0 Гц), 6,98 (1H, ddd, J=2,7, 8,4, 9,6 Гц), 7,08 (1H, d, J=2,9 Гц), 7,15 (1H, dd, J=2,7, 8,6 Гц), 7,36 (1H, d, J=9,0 Гц), 10,36 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, TMS, 125,6 МГц): 8,5, 21,9, 26,4, 30,4, 36,9, 47,6, 52,4, 54,1, 57,4, 109,8 (d, J=8,3 Гц), 111,2 (d, J=24,4 Гц), 113,8 (d, J=23,4 Гц), 115,3, 116,2, 119,6, 130,6, 131,6, 134,5 (d, J=8,3 Гц), 138,8, 150,9, 158,3 (d, J=236,3 Гц), 180,9млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O (464,41):

Розраховано: С 62,07, Н 6,08, Cl 11,52, N 9,05%.

Обмірювано: С 61,67, Н 6,00, Cl 11,52, N 8,95%.

Приклад 116

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-фенілпіперазину.

Температура плавлення: 125-130°C.

ІК (KBr): 3032, 1710 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 500 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,86-0,76 (1H, m), 1,04-0,94 (1H, m), 1,40-1,25 (2H, m), 1,80-1,69 (4H, m), 2,19-2,14 (2H, m), 2,39 (4H, s), 3,05 (4H, t, J=4,7 Гц), 6,76 (1H, t, J=7,3 Гц), 6,83 (1H, dd, J=4,4, 8,4 Гц), 6,89 (2H, d, J=8,2 Гц), 6,99 (1H, dt, J=2,7, 9,0 Гц), 7,15 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Гц), 7,19 (2H, t, J=7,5 Гц), 10,39 (1H, s)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 125,6 МГц): 8,5, 22,0, 26,4, 30,4, 36,9, 48,3, 52,8, 54,1 (d, J=2,0 Гц), 57,5, 109,8 (d, J=8,3 Гц), 111,1 (d, J=23,9 Гц), 113,8 (d, J=23,0 Гц), 115,4, 118,9, 129,0, 134,5 (d, J=7,8 Гц), 138,8 (d, J=1,5 Гц), 151,2, 158,3 (d, J=236,3 Гц), 180,9млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O (395,52):

Розраховано: С 72,88, Н 7,65, N 10,62%.

Обмірювано: С 71,88, Н 7,71, N 10,71%.

Приклад 117

Моногідрохлорид 3-{4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3-хлор-4-фторфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 94-96°C.

ІК (KBr): 3422, 3159, 2877, 1715, 1504 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, ТМС, 500 МГц): 0,60 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,08-0,91 (2H, m), 1,93-1,69 (6H, m), 3,03-2,85 (4H, m), 3,5 (6H, sz), 7,07-6,70 (6H, m) 9,5 (1H, s), 12,2 (1H, sz)млн<sup>-1</sup>.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, ТМС, 125,6 МГц): 8,4, 21,7, 23,4, 31,1, 36,6, 47,2, 51,7, 53,4, 56,9, 98,7 (d, J=26,9 Гц), 108,6 (d, J=22,5 Гц), 117,1, 119,8, 121,3 (d, J=18,5 Гц), 123,7 (d, J=9,8 Гц), 127,0 (d, J=2,9 Гц), 142,9 (d, J=10,3 Гц), 146,5 (d, J=2,9 Гц), 152,4, 154,4, 161,6, 163,5, 182,1млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (484,42):

Розраховано: С 59,51, Н 6,03, Cl 14,64, N 8,67%.

Обмірювано: С 58,84, Н 6,15, Cl 14,26, N 8,57%.

Приклад 118

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 з використанням способу обробки 2 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-фторфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 198-202°C.

ІК (KBr) 2454, 1715 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 200 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,96-0,79 (2H, m), 1,75-1,65 (6H, m), 3,44-2,93 (10H, m), 7,28-6,67 (7H, m), 10,6 (1H, s), 11,1 (1H, sz)млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (449,98):

Розраховано: С 64,06, Н 6,72, Cl 7,88, N 9,34%.

Обмірювано: С 63,63, Н 6,87, Cl 7,50, N 8,94%.

Приклад 119

7-хлор-3-етил-5-фтор-3-{4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 з використанням способу обробки 1 з 7-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-фторфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 161-162°C.

ІК (KBr): 2956, 2786, 1721 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 200 МГц): 0,52 (3H, t, J=7,6 Гц), 0,99-0,75 (2H, m), 1,33-1,27 (2H, m), 1,86-1,68 (4H, m), 2,20-2,14 (2H, m), 2,41-2,36 (4H, m), 3,01-2,97 (4H, m), 7,07-6,87 (4H, m), 7,23 (2H, d, J=8,8 Гц), 10,9 (1H, sz)млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (447,96):

Розраховано: С 64,35, Н 6,30, Cl 7,91, N 9,38%.

Обмірювано: С 64,22, Н 6,40, Cl 8,06, N 9,09%.

Приклад 120

Моногідрохлорид 7-хлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 7-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-5-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 117-119°C.

ІК (KBr): 3428, 1719 (C=O)см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 500 МГц): 0,52 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,96-0,80 (2H, m), 1,86-1,64 (6H, m), 3,04-2,96 (2H, m), 3,20-3,15 (2H, m), 3,77-3,75 (2H, m), 3,91 (4H, m), 7,30-6,99 (6H, m), 10,9 (1H, s), 11,3 (1H, sz)млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O (500,88)

Розраховано: С 57,55, Н 5,84, Cl 21,23, N 8,39%.

Обмірювано: С 56,31, Н 5,94, Cl 21,81, N 8,06%.

Приклад 121

5-хлор-3-(4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил)-3-етил-1,3-дигідроіндол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення 186-188°C.

ІК (KBr): 3286, 2934, 1715 (C=O), 1694см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, ТМС, 200 МГц): 0,64 (3H, t, J=7,3 Гц), 1,11-0,91 (2H, m), 1,43-1,37 (2H, m), 1,98-1,71 (4H, m), 2,28-2,21 (2H, m), 2,52-2,47 (4H, m), 3,13-3,08 (4H, m), 6,86-6,77 (3H, m), 7,27-7,09 (4H, m), 8,9 (1H, sz)млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (446,42):

Розраховано: С 64,57, Н 6,55, Cl 15,88, N 9,41%.

Обмірювано: С 64,86, Н 6,59, Cl 15,59, N 9,39%.

## Приклад 122

5-хлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он  
Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з 5-хлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-6-фтор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 194-197°C.

ІК (KBr): 3283, 2934, 1717 (C=O), 1692 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,6 Гц), 0,95-0,78 (2H, m), 1,33-1,26 (2H, m), 1,82-1,66 (4H, m), 2,19-2,14 (2H, m), 2,38 (4H, s), 3,05 (4H, s), 6,92-6,84 (3H, m), 7,21 (2H, m), 7,47 (1H, m), 10,6 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O (464,41):

Розраховано: С 62,07, Н 6,08, Cl 15,27, N 9,05%

Обмірювано: С 61,94, Н 6,24, Cl 14,62, N 8,64%.

## Приклад 123

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(5-хлорпентил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 142-143°C.

ІК (KBr): 2939, 1700 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,50 (3H, t, J=7,6 Гц), 0,97-0,78 (2H, m), 1,14 (2H, m), 1,30 (2H, m), 1,70 (4H, m), 2,16 (2H, m), 2,39 (4H, m), 3,06 (4H, m), 7,22-6,82 (8H, m), 10,3 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>O (426,01):

Розраховано: С 70,49, Н 7,57, Cl 8,32, N 9,86%.

Обмірювано: С 70,23, Н 7,50, Cl 8,13, N 9,99%.

## Приклад 124

5,7-дихлор-3-{4-[4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(3,4-дихлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 164-165°C.

ІК (KBr): 2969, 1734 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,98-0,78 (2H, m), 1,36-1,26 (2H, m), 1,84-1,70 (4H, m), 2,20-2,14 (2H, m), 2,36 (4H, sz), 3,10 (4H, m), 6,88 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,38-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, s), 11,0 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O (515,31):

Розраховано: С 55,94, Н 5,28, Cl 27,52, N 8,15%.

Обмірювано: С 56,35, Н 5,18, Cl 27,12, N 8,10%.

## Приклад 125

5,7-дихлор-3-{5-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]пентил}-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-метил-1,3-

дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 145-148°C.

ІК (KBr): 2963, 1723 (C=O) см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,51 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,98-0,77 (2H, m), 1,15 (2H, m), 1,32 (2H, m), 1,85-1,68 (4H, m), 2,17 (2H, m), 2,40 (4H, sz), 3,06 (4H, sz), 6,92 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,38 (2H, m), 10,99 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (494,90):

Розраховано: С 60,68, Н 6,11, Cl 21,49, N 8,49%.

Обмірювано: С 60,59, Н 6,20, Cl 21,14, N 8,51%.

## Приклад 126

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

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(2-хлор-4-фторфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 125-126°C.

ІК (KBr): 3168, 2877, 1713 (C=O), 1507 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 500 МГц): 0,63 (3H, t, J=7,4 Гц), 0,93-0,88 (1H, m), 1,13-1,09 (1H, m), 1,46-1,35 (2H, m), 1,81-1,75 (2H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 2,25-2,21 (2H, m), 2,48 (4H, sz), 3,05 (4H, sz), 6,71 (1H, m), 6,86 (1H, m), 6,92 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,11 (1H, m), 7,20 (1H, m), 9,02 (1H, s) млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>3</sub>O (429,97):

Розраховано: С 67,04, Н 6,80, Cl 8,25, N 9,77%.

Обмірювано: С 67,47, Н 6,85, Cl 8,17, N 9,58%.

## Приклад 127

Моногідрохлорид 3-етил-3-{4-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 2 з вихідної сполуки 3-(4-хлорбутил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-фтор-2-метилфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 103-107°C

ІК (KBr): 3424, 1499, 1321 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, 500 МГц): 0,49 (3H, t, J=7,3 Гц), 0,83-0,75 (1H, m), 0,98-0,91 (1H, m), 1,79-1,59 (6H, m), 2,22 (3H, s), 3,05 (6H, sz), 3,35 (4H, sz), 6,84 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,02 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,19 (1H, m), 10,4 (1H, s), 11,1 (1H, sz) млн<sup>-1</sup>.

Елементний аналіз Формули C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>3</sub>O (446,01):

Розраховано: С 67,33, Н 7,46, Cl 7,95, N 9,42%.

Обмірювано: С 66,31, Н 7,68, Cl 7,72, N 9,15%.

## Приклад 128

5,7-дихлор-3-{4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]бутил}-3-метил-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

Зазначену сполуку одержують у відповідності зі способом 3 шляхом застосування способу обробки 1 з 5,7-дихлор-3-(4-хлорбутил)-3-метил-1,3-

дигідро-2Н-індол-2-ону і 1-(4-хлорфеніл)піперазину.

Температура плавлення: 168-170°C.

ІК (KBr): 296, 1731 (C=O), 1497 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , TMS, 500 МГц) 0,85-0,78 (1H, m), 0,99-0,91 (1H, m), 1,27 (3H, s), 1,33 (2H, m), 1,85-1,71 (2H, m), 2,22-2,13 (2H, m), 2,38 (4H, sz),

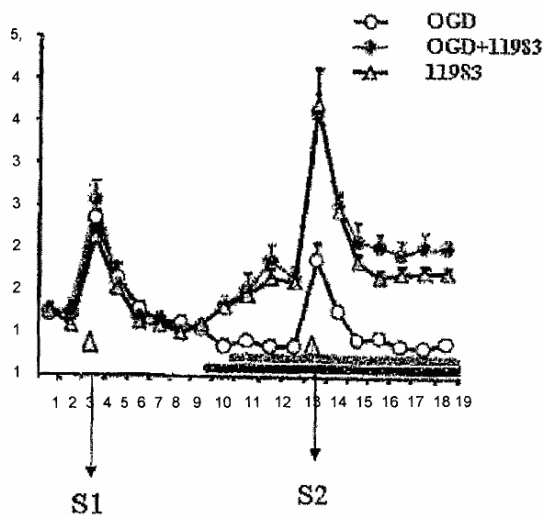
3,05 (4H, sz), 6,90 (2H, d,  $J=8,9$  Гц), 7,20 (2H, d,  $J=9,0$  Гц), 7,40 (2H, m), 10,96 (1H, s)млн $^{-1}$ .

Елементний аналіз Формули  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$  (466,84):

Розраховано: С 59,18, Н 5,61, Cl 22,78, N 9,00%.

Обмірювано: С 58,97, Н 5,77, Cl 22,65, N 8,74%.

Для сполук Прикладу 76 на вивільнення дофаміну у внутрішньому вусі морської свинки



Вісь Y: вивільнення фракцій дофаміну (%)

Вісь X: номер фракції

Фіг. 1