



(12) PATENT

(19) NO

(11) **314543**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 211/22, 217/02, 295/08, 401/04,
403/04, 405/04, 409/14, A 61 K 31/40,
31/435, 31/445, 31/495, 31/535

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19994720	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.03.31, PCT/JP98/01481
(22) Inng. dag	1999.09.28	(85) Videreføringsdag	1999.09.28
(24) Løpedag	1998.03.31	(30) Prioritet	1997.03.31, JP, 98433/97
(41) Alm. tilgj.	1999.11.30		1997.12.26, JP, 366764/97
(45) Meddelt dato	2003.04.07		

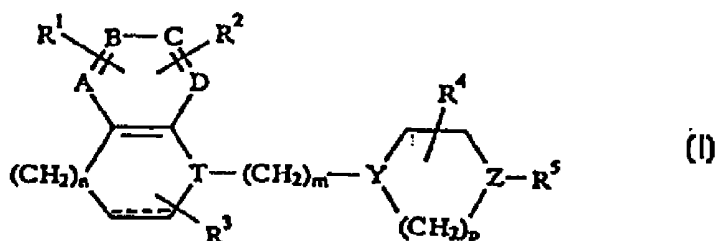
(71) Patenthaver	Eisai Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP
(72) Oppfinner	Noritaka Kitazawa, Toride-shi, Ibaraki, JP Kohshi Ueno, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Keiko Takahashi, Ushiku-shi, Ibaraki 300-1236, JP Teiji Kimura, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Atsushi Sasaki, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Oppfinner forts. på side 2
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo

(54) Benevnelse	1,4-substituerte cykliske aminderivater, fremgangsmåte for deres fremstilling, midler omfattende nevnte derivater, anvendelse derav samt mellomprodukt derfor
-----------------	--

(56) Anførte publikasjoner	Ingen
----------------------------	-------

(57) Sammendrag

1,4-substituerte cykliske aminderivater som har serotonin-antagonisme og som tjener som medikamenter som har høy klinisk anvendelighet, særlig et middel for behandling/lindring/forebygging av spastisk paralyse eller et relakserende middel for sentralmuskulatur for lindring av myotoni. Derivatene representeres ved generell formel (I) eller farmakologisk akseptable salter derav, hvor A, B, C, D, T, Y og Z hver representerer en metingruppe eller et nitrogenatom, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ hver representerer en substituent, n er et helt tall 0 til 3, m er et helt tall 0 til 6 og p er et helt tall 1 til 3.



Oppfinner forts.

Koki Kawano, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Tadashi Okabe, Ushiku-shi, Ibaraki 300-1216, JP
Makoto Komatsu, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Manabu Matsunaga, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP
Atsuhiko Kubota, Tsuchiura-shi, Ibaraki, JP

Foreliggende oppfinnelse vedrører 1,4-substituerte cykliske aminderivater samt mellomprodukt derfor.

Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling
5 av det 1,4-substituerte cykliske aminderivat ifølge oppfinnelsen.

Oppfinnelsen vedrører også et medikament, et middel for behandling, forbedring eller forebygging av sykdommer som serotoninantagonisme er effektiv mot, et middel for behandling,
10 forbedring og forebygging av spatisk paralyse, samt et muskelrelakserende middel.

Endelig vedrører oppfinnelsen anvendelse av det 1,4-substituerte cykliske aminderivat ifølge oppfinnelsen.
15

Foreliggende oppfinnelse vedrører et klinisk anvendbart medikament med en serotoninantagonisme, særlig for å behandle, forbedre og forebygge spatisk paralyse eller vedrører
20 relaksanter for sentral muskulatur for å forbedre myotoni.

Myotoni, som i alvorlig grad begrenser dagliglivet, induseres ved hvilken som helst av en rekke faktorer eller en kombinasjon derav, for eksempel cerviko-omo-brakial syndromer med
25 stivhet eller smerte i nakke, skulder, arm, lumbar og dorsal skjelettmuskulatur som skyldes unormale stillinger, tretthet, forandringer i ryggraden med aldring osv., skulderperiartitter med inflammasjon i vevene som utgjør skulderleddet som skyldes forandringer i skulderleddet som bevirket ved traume
30 osv., og spatisk paralyse hvor akselerert lem-muskeltonus hindrer frivillige bevegelser.

Særlig er spatisk paralyse en sykdom med lem-muskeltonus, stivhet, vanskeligheter med å gå osv. og som således alvorlig
35 begrenser dagliglivet.

Det har vært vanlig å behandle disse sykdommer hovedsakelig med anvendelse av medikamenter. Nå blir relaksanter for

sentral muskulatur og relaksanter for perifer muskulatur administrert til pasienter med disse sykdommer.

Spesielle eksempler på anvendte relaksanter for sentral
5 muskulatur inkluderer tolperisonhydroklorid, baklofen,
tizanidinhydroklorid, klorzoksazon og diazepam.

På den annen side inkluderer spesielle eksempler på anvendte
relaksanter for perifer muskulatur suksametoniumklorid og
10 pankuroniumbromid og dantrolen-natrium.

Relaksanter for sentral muskulatur virker selektivt på det
sentrale nervesystemet for å relaksere muskulaturen. Det
forventes derfor at de som virker på det øvre senter ville
15 utvise en mere potent muskelrelakserende effekt. Der oppstår
imidlertid samtidig problemer som inkluderer ekstrapyramidale
symptomer og nevrologiske manifestasjoner slik som søvnighet,
sløvhet og atoni. Der har til nå ikke vært kjent noe medika-
ment som er i stand til å gi en vel balansert prinsipal
20 virkning og bivirkninger.

Diazepam som er et beroligende middel, er effektivt mot
sykdommer som omfatter mentale symptomer som angst, tensjon
og depresjon. Dets effekt er imidlertid altfor potent for
25 alene å forbedre myotoni. Med bruk av diazepam kan derfor
spastisk paralyse lindres, men der oppstår enkelte problemer
slik som svimmelhet.

På den annen side blir suksametoniumklorid og pankuronium-
30 bromid som er relaksanter for perifer muskulatur markedsført
eksklusivt som injeksjoner som gjør kronisk administrering
derav vanskelig.

Dantrolen-natrium bearbeides til injeksjoner og preparater
35 for oral bruk og har en relativt potent muskelrelakserende
effekt. Den lider imidlertid av problemer med lav
sikkerhetsmargin og induserer hyppig muskulær atoni. Følge-
lig er det vanskelig for andre enn medisinske spesialister å
administrere denne medisin.

Som omtalt i det foregående har der til nå ikke vært kjent medikamenter for å behandle og forbedre myotoni i spastisk paralyse osv. som er klinisk anvendbar og med en høy grad av sikkerhet.

5

Under disse forhold har de foreliggende oppfinnere gjennomført omfattende studier for å utvikle medikamenter for å behandle, forbedre og forhindre spastisk paralyse eller for å utvikle relaksanter for den sentrale muskulatur som har en
10 potent effekt med hensyn til å forbedre myotoni mens man samtidig har en høy grad av sikkerhet, og man har nå rettet oppmerksomheten mot forbindelser som har en serotonin antagonisme. Som et resultat har man vellykket funnet at et nytt 1,4-substituert cyklisk aminderivat som er representert ved
15 den følgende formel eller et farmakologisk aksepterbart salt derav har en utmerket relakserende effekt på den sentrale muskulatur og er meget sikker og gjør det således mulig å løse de ovennevnte problemer og dette utgjør således den foreliggende oppfinnelse.

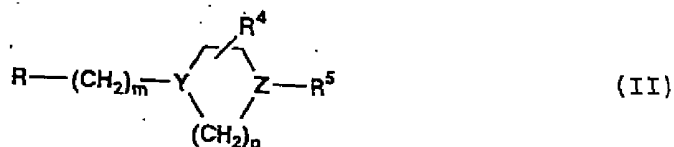
20

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således tilveiebringelse av klinisk anvendbare nye medikamenter med en god avveining mellom den prinsipale virkning og bivirkningene og som gjør det mulig å overvinne problemet som man møter i
25 forbindelse med teknikkens stand om at de medikamenter som virker på det øvre senter vil kunne utvise en mere potent muskelrelakserende effekt men vil samtidig inneha enkelte problemer som inkluderer ekstrapyramidale symptomer og nevrologiske manifestasjoner som søvnighet, sløvhet og svakhet.

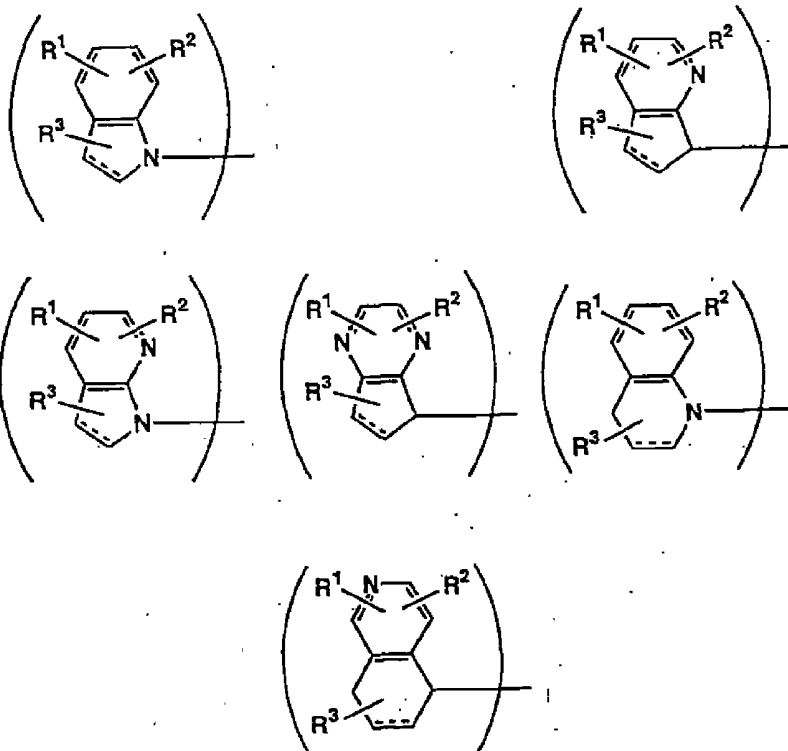
30

På grunn av anti-serotonineffekten er det forventet at det 1,4-substituerte cykliske aminderivat (I) i henhold til oppfinnelsen er mere anvendbart for å forebygge, behandle og forbedre depresjon, emosjonelle lidelser, schizofreni, søvnforstyrrelser, angst, ryggmargsskade, trombose, hypertensjon,
35 hjernesirkulasjonsforstyrrelser, perifere sirkulasjonsforstyrrelser, medikamentaddiksjon osv.

Det 1,4-substituerte cykliske aminderivat (II) i henhold til den foreliggende oppfinnelse er representert ved den etterfølgende formel (II) eller et farmakologisk aksepterbart salt derav:



[hvor R representerer en substituent valgt fra de følgende:

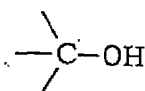


(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

er en enkelt- eller dobbeltbinding,

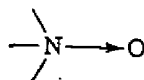
Y og Z er like eller forskjellige fra hverandre og representerer hver metin, nitrogen, en gruppe representert ved den følgende formel:

5



eller en gruppe representert ved den følgende formel:

10



forutsatt at minst en av dem representerer nitrogen;

R¹ og R² er like eller forskjellige fra hverandre og representerer

15 hver hydrogen, halogen, hydroksy, halogenert C₁-C₆-alkylsulfonylaminoalkyl, 2-pyrrolidinon-1-yl, 1-hydroksy-1-

(metoksypridyl)metyl, metoksypridylkarbonyl, 1,3-propan-

sultum-2-yl, 1-hydroksy-1-pyridylmetyl, pyridyl-C₁-C₄-alkyl

hvor pyridyl eventuelt er substituert med C₁-C₆-alkoksy, halo-

20 gen eller di-C₁-C₆-alkylamino, 1-pyrimidin-1-hydroksymetyl, 1-

pyrrol-1-hydroksymetyl, pyrrol-1-C₁-C₆-alkyl, imidazol-C₁-

C₆-alkyl, triazolyl-C₁-C₆-alkyl, tiazolyl-C₁-C₆-alkyl, pyrro-

lidinylkarbonyl-C₁-C₆-alkyl, morfolinylkarbonyl-C₁-C₆-alkyl,

hydroksy-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl-

25 amino-C₁-C₆-alkyl, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkyl, aminokar-

bonyl-C₁-C₆-alkyl som eventuelt er N-substituert med C₁-C₆-

alkyl, C₃-C₇-cykloalkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, aminokarbonyl-

C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₆-alkyl, cyano-C₁-C₆-alkyl, di-C₁-C₆-

alkylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl, pyrrolidi-

30 nyl-C₁-C₆-alkyl, morfolinyl-C₁-C₆-alkyl, pyridyl-C₁-C₆-alkyl,

N-C₁-C₆-alkanoylpiperidyl-C₁-C₆-alkyl, N-C₁-C₆-alkylpiperidyl-

C₁-C₆-alkyl, dioksolanyl-C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl-

amido-C₁-C₆-alkyl, amino, nitro, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy,

C₁-C₆-alkanoyl, C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, cyano,

35 C₁-C₆-alkylsulfonyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-

alkoksy, C₁-C₆-alkylsulfonylamino, N-C₁-C₆-alkyl-C₁-C₆-alkyl-

sulfonylamino, C₁-C₆-alkanoylamino, eventuelt med C₁-C₆-alkyl

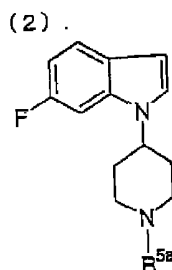
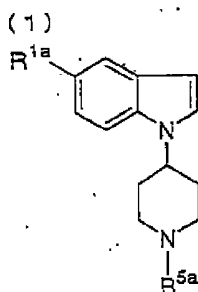
substituert amino-C₁-C₆-alkyl, eventuelt N-substituert med C₁-

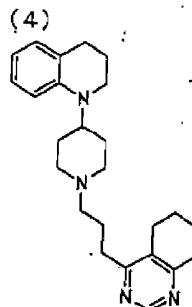
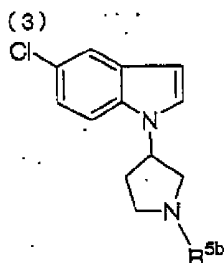
C₆-alkyl C₁-C₆-alkanoylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-acylaminoalkyl,

- eventuelt med halogen substituert fenyl, eventuelt med halogen substituert fenylsulfonylamino, C_1-C_6 -alkylsulfonyloksy, hydroksyiminometyl, (2-pyrrolidon-1-yl)-metyl, (2-piperidon-1-yl)metyl, eventuelt med halogen
- 5 substituert fenyl- C_1-C_6 -alkyl, C_3-C_6 -cykloalkylkarbonylamino- C_1-C_6 -alkyl, ureido- C_1-C_6 -alkyl, (succinimido-1-yl)- C_1-C_6 -alkyl, karbamoyl, eventuelt med C_1-C_6 -alkyl eller C_3-C_6 -cykloalkyl substituert karbamoyl- C_1-C_6 -alkyl, eventuelt med C_1-C_6 -alkyl substituert pyrrolyl, tiokarbamoyl- C_1-C_6 -alkyl,
- 10 formyl, tiazolyllkarbonyl, pyrrolyllkarbonyl, pyridyllkarbonyl eventuelt substituert med C_1-C_6 -alkoksy, C_1-C_6 -alkoksykarbonyl- C_2-C_6 -alkenyl, (2-imidazolidinon-1-yl)metyl, (2,4-imidazolidindion-3-yl)metyl, pyridyl, tiazoyl, 1-tiazoyl-1-hydroksymetyl, (2-oksazolidon-3-yl)metyl, (glutarimido-1-yl)metyl, C_1-C_6 -alkoksykarbonyl- C_1-C_6 -alkyl, cyano- C_1-C_6 -alkyl, 1-hydroksy C_3-C_6 -cykloalkyl, (2,4-tiazolidindion-3-yl)metyl, eventuelt med C_1-C_6 -alkanoyl eller C_1-C_6 -alkyl substituert 4-piperidylmetyl, pyrrolidinylkarbonyl- C_1-C_6 -alkyl, eventuelt med C_1-C_6 -alkyl substituert aminosulfonyl- C_1 -
- 20 C_6 -alkyl, karboksy- C_1-C_6 -alkyl, eller alternativt kan R^1 og R^2 sammen med atomene hvortil de er bundet danne eventuelt med OH substituert C_1-C_6 -alicyklus, eventuelt med amino substituert tiazolgruppe eller C_1-C_3 -alkylendioksy;
- 25 R^3 representerer hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkylamino, eventuelt med CF_3 substituert fenoksy, pyridyl- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoksykarbonylamino, eventuelt med halogen eller C_1-C_6 -alkoksy substituert fenyl eller fenyl- C_1-C_6 -alkyl, eventuelt med halogen substituert fenyl- C_1-C_6 -alkyl- C_1-C_6 -alkylamino;
- 30 R^4 representerer hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, hydroksy- C_1-C_6 -alkyl, fenoksy- C_1-C_4 -alkyl hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med halogen, eller fenyl- C_1-C_4 -alkoksy- C_1-C_4 -alkyl hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med halogen;
- R^5 representerer C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkanoyl, C_1-C_6 -alkoksykarbonyl, en gruppe representert ved formel:
- 35 $-Q^1-(CH_2)_8-Q^2-R^6$

[hvor Q^1 og Q^2 begge er enkeltbindinger, eller en av dem er en enkeltbinding mens den andre representerer oksygen, karbonyl, en gruppe representert ved $-NHCO-$, en gruppe representert ved

- NHSO₂- eller en gruppe representert ved >CH-R⁷ (hvor R⁷ representerer hydroksy, C₁-C₆-alkyl eller halogen);
 s representerer 0 eller et helt tall fra 1 til 6; og
 R⁶ representerer fenyl eventuelt substituert med en eller
 5 flere substituenten valgt fra halogen, C₁-C₆-alkoksy, OH, CN, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkoksy, CF₃, C₁-C₆-alkyl-sulfonyl, NO₂, NH₂, di-C₁-C₆-alkylsulfonylamino, C₁-C₆-alkyl-sulfonylamino, C₂-C₆-alkanoylamino, C₁-C₆-alkylamino, hydroksylimino-C₁-C₆-alkyl, amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-
 10 alkanoylamino-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₆-alkanoylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylamino-C₁-C₆-alkyl, karbamoyl, C₁-C₆-alkylkarbamoyl-C₁-C₆-alkyl, aminosulfonyl, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkoksy eller C₁-C₃-alkylendioksy; pyridyl eventuelt substituert med en eller flere
 15 substituenten valgt fra C₁-C₆-alkoksy, CN, hydroksy-C₁-C₆-alkyl eller halogen; tienyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy; tiazolyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy eller CN;
 20 indolyl; benzotiazolyl; pyrazinyl eller pyrazolyl eventuelt substituert med halogen; eller ftalimidolyl];
 m representerer 0 eller et helt tall fra 1 til 6, og
 p representerer et helt tall fra 1 til 3,
 25 med den betingelse at forbindelsene representert ved de etterfølgende formler (1) - (4):





hvor R^{1a} er hydrogen, klor, fluor eller metoksy,

R^{5a} er hydrogen, metyl eller etoksykarbonyl, og

R^{5b} er hydrogen, benzyl eller etoksykarbonyl, er utelatt.

Betegnelsen "halogen" som anvendt i den ovennevnte definisjon betyr særlig klor, fluor, brom og jod.

Betegnelsen C_1 - C_6 -alkyl betyr spesielt metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl og heksyl.

Betegnelsen C_1 - C_6 -alkoksy betyr spesielt de som omfatter ovennevnte C_1 - C_6 -alkyl og oksygen bundet dertil slik som

metoksy, etoksy og propoksy. Betegnelsen C_1 - C_6 -acyl betyr spesielt dem som omfatter C_1 - C_6 -alkoksy og karbonyl bundet dertil slik som acetyl, propionyl og butyryl. Betegnelsen

C_1 - C_6 -alkoksyalkoksy betyr spesielt ovennevnte C_1 - C_6 -alkoksy som ytterligere er substituert med C_1 - C_6 -alkoksy slik som

metoksymetoksy, metoksyetoksy og metoksypropoksy.

Betegnelsen C_1 - C_6 -alkylsulfonfyl betyr spesielt ovennevnte C_1 - C_6 -alkyl bundet til sulfonfyl ($-SO_2-$) slik som metansulfonfyl og etansulfonfyl. Betegnelsen sulfonfylamino betyr dem

representert ved formelen ($-SO_2NH_2$). Betegnelsen hydrokso-

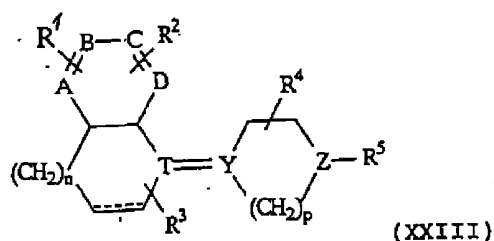
C_1 - C_6 -alkyl betyr spesielt ovennevnte C_1 - C_6 -alkyl substituert med en eller flere hydroksoyrupper slik som hydroksymetyl, hydroksoetyl og hydroksopropyl. Betegnelsen C_1 - C_6 -

alkylsulfonfylamino betyr spesielt ovennevnte C_1 - C_6 -alkyl

bundet til sulfonfylamino ($-SO_2N<$) slik som

metansulfonfylamino, etansulfonfylamino, propansulfonfylamino, butansulfonfylamino og N-metylmetsulfonfylamino. Betegnelsen C_1 - C_6 -acylamino betyr spesielt amino bundet til lavere (C_{2-6}) fettsyrer slik som acetamido, propionamido og butyrylamido.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også et 1,4-substituert
cyklisk aminderivat, som er kjennetegnet ved at det er
representert ved formelen (XXIII):



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

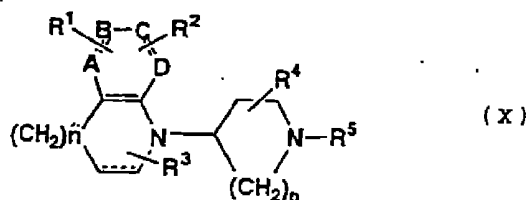


er en enkelt- eller dobbeltbinding,

og A, B, C og D har en betydning som er i overensstemmelse
med definisjonen av R som angitt i det foregående, n er 0
eller 1,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Z og p er som angitt i det foregående og T
og Y er et karbonatom.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for
fremstilling av et 1,4-substituert cyklisk aminderivat (X)
representert ved den følgende formel:



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

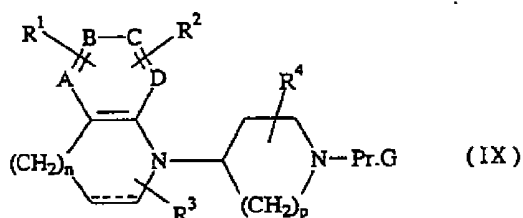


er en enkelt- eller dobbeltbinding,

A, B, C og D har en betydning som er i overensstemmelse med definisjonen av R som angitt i det foregående,

n er 0 eller 1, og

- 5 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og p er hver som angitt i det foregående),
som er kjennetegnet ved at den omfatter å fjerne beskyttelsesgruppen om nødvendig fra et 1,4-substituert cyklisk amin-derivat (IX) representert ved den følgende formel:

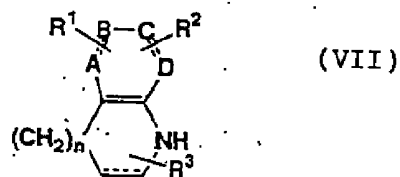


(hvor bindingen representert ved den følgende formel:



20 og A, B, C, D, R¹, R², R³, R⁴, n og p er hver som angitt over og Pr.G representerer hydrogen eller en beskyttende gruppe),
og deretter å reagere dette med L-R⁵ (hvor R⁵ er som angitt over og L representerer en utgående gruppe).

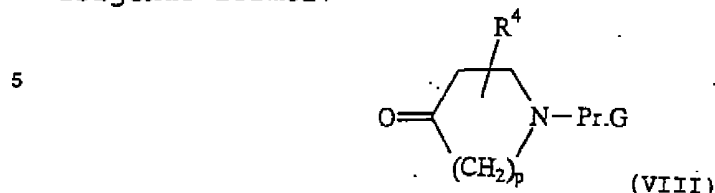
25 Foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av et 1,4-substituert cyklisk aminderivat (II),
som er kjennetegnet ved at den omfatter å reagere et kondensert cyklisk amin (VII) representert ved den følgende
30 formel:



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:



og A, B, C, D, R¹, R², R³ og n er hver som angitt i det foregående), med et cyklisk keton (VIII) representert ved den følgende formel:



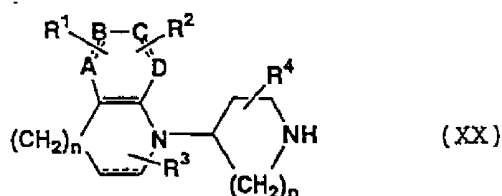
(hvor R⁴ og p er hver som angitt i det foregående og Pr.G er som angitt i det foregående) i nærvær av et reduksjonsmiddel til derved å gi et 1,4-substituert cyklisk aminderivat (IX) som angitt i det foregående, å fjerne beskyttelsesgruppen om nødvendig derfra og deretter å reagere dette med L-R⁵ (hvor R⁵ er som angitt i det foregående og L er som angitt i det foregående).

Foreliggende oppfinnelse vedrører også et medikament som er kjennetegnet ved at det omfatter det 1,4-substituerte cykliske aminderivat som angitt i det foregående eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

Oppfinnelsen vedrører også et middel for behandling, bedring og forebygging av sykdommer som serotoninantagonisme er effektiv mot og av spastisk paralyse, og vedrører også et muskelrelakserende middel som begge er kjennetegnet ved at det som aktiv bestanddel inneholder det 1,4-substituerte cykliske aminderivat som angitt i det foregående eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelse av det 1,4-substituerte cykliske aminderivat som angitt i det foregående eller et farmakologisk aksepterbart salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom som serotoninantagonisme er effektiv mot.

Endelig vedrører oppfinnelsen et 4-substituert cyklisk aminderivat som er kjennetegnet ved at det er representert ved den følgende formel:



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

er en enkelt- eller dobbeltbinding,

A, B, C og D har en betydning som er i overensstemmelse med definisjonen av R som angitt i det foregående,

n er 0 eller 1, og

R¹, R², R³, R⁴ og p er hver som angitt i det foregående, forutsatt at det tilfellet hvor R¹, R², R³ og R⁴ alle er hydrogenatomer er utelukket).

Mere spesielt er de 1,4-substituerte cycliske aminderivater ifølge oppfinnelsen eksemplifisert ved de etterfølgende forbindelser 1-247, 255-276 og 283-397:

- (1) 1-[1-(4-fluorfenyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (2) 1-[1-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (3) 1-[1-fenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (4) 1-[1-(4-bromfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (5) 1-[1-(3-klorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (6) 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (7) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (8) 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (9) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (10) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (11) 1-[1-(3,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (12) 1-[1-(3,5-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (13) 1-[1-(4-fluorfenylpropyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (14) 1-[1-[2-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl]indolin,
- (15) 1-[1-(4-fluorfenylbutyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (16) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]metylindolin,
- (17) 1-[2-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]etyl]indolin,

- (18) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (19) 1-[1-(3-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (20) 1-[1-(4-hydroksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (21) 1-[1-(4-cyanofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 5 (22) 1-[1-(3-hydroksymetylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (23) 1-[1-(4-hydroksymetylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (24) 1-{1-[4-(2-hydroksyetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (25) 1-{1-[4-(1-hydroksyetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (26) 1-{1-[4-(2-hydroksyetoksy)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 10 indolin,
 (27) 1-[1-(4-trifluormetylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (28) 1-[1-(4-metansulfonylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (29) 1-[1-(4-nitrofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (30) 1-[1-(4-aminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 15 (31) 1-[1-(4-metylsulfonylaminofenetyl)piperidin-4-yl]-
 indolin og 1-{1-[4-bis(metylsulfonyl)aminofenetyl]-
 piperidin-4-yl}indolin,
 (32) 1-[1-(4-acetamidofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (33) 1-[1-(4-etylaminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 20 (34) 1-[1-(4-hydroksyiminometylfenetyl)piperidin-4-yl]-
 indolin,
 (35) 1-[1-(4-aminometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (36) 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (37) 1-[1-(4-kloracetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]-
 25 indolin,
 (38) 1-[1-(4-metansulfonylaminometylfenetyl)piperidin-4-yl]-
 indolin,
 (39) 1-[1-(4-propionylaminometylfenetyl)piperidin-4-yl]-3-
 metylindolin,
 30 (40) 1-[1-(4-karbamoylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (41) 1-[1-(4-N-isopropylkarbamoylmetylfenetyl)piperidin-4-
 yl]indolin,
 (42) 1-[1-(4-sulfamoylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (43) 1-{1-[3-(2-hydroksyetoksy)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 35 indolin,
 (44) 1-{1-[4-(2-dimetylamoetoksy)fenetyl]piperidin-4-
 yl}indolin,
 (45) 1-{1-[3,4-di(hydroksymetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 indolin,

- (46) 1-{1-[3,4-(metylendioksy) fenetyl]piperidin-4-yl}-
indolin,
(47) 1-{1-[2-(4-klorfenylsulfonylamino) etyl]piperidin-4-yl}-
indolin,
5 (48) 1-{1-[2-(4-metoksyfenylsulfonylamino) etyl]piperidin-4-
yl}indolin,
(49) 1-{1-[2-(4-pyridyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(50) 1-{1-[2-(2-pyridyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(51) 1-{1-[2-(3-pyridyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
10 (52) 1-{1-[2-(2-metoksy-5-pyridyl) etyl]piperidin-4-yl}-
indolin,
(53) 1-{1-[2-(3-metoksypyridin-5-yl) etyl]piperidin-4-yl}-
indolin,
(54) 1-{1-[2-(2-cyanopyridin-5-yl) etyl]piperidin-4-yl}-
15 indolin,
(55) 1-{1-[2-(2-hidroksymetylpiperidin-5-yl) etyl]piperidin-4-
yl}indolin,
(56) 1-{1-[2-(3-hidroksymetylpiperidin-5-yl) etyl]piperidin-4-
yl}indolin,
20 (57) 1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)piperidin-4-yl]indolin,
(58) 1-{1-[2-(2-tienyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(59) 1-{1-[2-(3-tienyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(60) 1-[1-(2-tiazolyletyl)piperidin-4-yl]indolin,
(61) 1-[1-(4-metyl-5-tiazolyletyl)piperidin-4-yl]indolin,
25 (62) 1-{1-[(indol-3-yl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(63) 1-{1-[2-(6-benzotiazolyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(64) 1-[1-(5-metoksy-2-tienyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(65) 1-[1-(2-metoksy-5-tiazolyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
(66) 1-[1-(2-cyano-5-tiazolyl) etyl]piperidin-4-yl}indolin,
30 (67) 1-(1-pyrazinyletylpiperidin-4-yl)indolin,
(68) 1-{1-[2-(4-brompyrazol-1-yl) etyl]piperidin-4-yl}-
indolin,
(69) 1-{1-[3-(4-fluorfenoksy) propyl]piperidin-4-yl}indolin,
(70) 1-{1-[3-(4-hidroksymetylfenoksy) propyl]piperidin-4-yl}-
35 indolin,
(71) 1-{1-[3-(4-hidroksyetylfenoksy) propyl]piperidin-4-yl}-
indolin,
(72) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oksobutyl]piperidin-4-yl}-
indolin,

- (73) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)4-hidroksybutyl]piperidin-4-yl}-indolin,
- (74) 1-[1-(ftalimido-1-yl)etyl]piperidin-4-yl]indolin,
- (75) 1-[1-(4-fluorbenzamido)etyl]piperidin-4-yl]indolin,
- 5 (76) 1-{1-[1-(3,4-dimetoksyfenyl)propan-2-yl]piperidin-4-yl}indolin,
- (77) 1-{1-[(1,4-benzodioskso-2-yl)metyl]piperidin-4-yl}-indolin,
- (78) 1-{1-[3-(3,4-metylendioksyfenoksy)propyl]piperidin-4-yl}indolin,
- 10 (79) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-metyl]piperidin-4-yl]indolin,
- (80) 1-(1-benzyl-3-hidroksymetyl]piperidin-4-yl]indolin,
- (81) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hidroksymetyl]piperidin-4-yl]-indolin,
- 15 (82) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hidroksymetyl]piperidin-4-yl]-indolin,
- (83) 1-[2-(4-acetamidometylfenyl)etyl]-4-(indan-1-yl)-piperidin-1-oksyd,
- (84) 1-[1-etyl-3-(4-fluorfenoksymetyl)piperidin-4-yl]-indolin,
- 20 (85) 1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]-indolin,
- (86) 1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]-indolin,
- 25 (87) 1-(1-acetyl]piperidin-4-yl]indolin-7-karbaldehyd,
- (88) 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- (89) 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksymetylinindolin,
- (90) 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin,
- 30 (91) 1-(1-benzyl]piperidin-4-yl)-6-bromindolin,
- (92) 1-(1-benzyl]piperidin-4-yl)-6-fluorindolin,
- (93) 1-(1-benzyl]piperidin-4-yl)-6-formylindolin,
- (94) 1-(1-benzyl]piperidin-4-yl)-6-hidroksyiminometylindolin,
- 35 (95) 1-(1-benzyl]piperidin-4-yl)-6-aminometylindolin,
- (96) 1-(1-benzyl]piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin,
- (97) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin,

- (98) 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
(99) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-metoksyindolin,
(100) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
5 (101) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
(102) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klorindolin,
(103) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin,
(104) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksyindolin,
(105) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-metoksyindolin,
10 (106) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin,
(107) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metoksyindolin,
(108) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6,7-dimetoksy-indolin,
(109) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-nitroindolin,
15 (110) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin,
(111) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylamino-indolin,
(112) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etylamino-indolin,
20 (113) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isopropylamino-indolin,
(114) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-dimetylamino-indolin,
(115) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-indolin,
25 (116) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-aminoindolin,
(117) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etansulfonyl-aminoindolin,
30 (118) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propansulfonyl-aminoindolin,
(119) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorbenzen-sulfonylamino)indolin,
(120) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetan-sulfonylamino)indolin,
35 (121) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksyetoksy-indolin,
(122) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-oksyindolin,

- (123) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksyetoksy-indolin,
(124) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindolin,
(125) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoyl-indolin,
5 (126) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-pyrrolyl-karbonyl)indolin,
(127) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetylundolin,
(128) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-indolin,
10 (129) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-tiokarbamoyl-metylundolin,
(130) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylundolin,
(131) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylundolin,
15 (132) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometyl-indolin,
(133) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
20 (134) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
(135) 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
(136) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetyl-indolin,
25 (137) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indolin,
(138) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksypropyl)indolin,
30 (139) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-1-metyletyl)indolin,
(140) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-cyklobutyl)indolin,
(141) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-cyklopentyl)indolin,
35 (142) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetyl-indolin,
(143) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluormetyl-indolin,

- (144) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-fluoretyl)-indolin,
(145) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometyl-indolin,
5 (146) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetyl-indolin,
(147) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetyl-indolin,
(148) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(metylkarbamoylmetyl)indolin,
10 (149) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylmetyl)indolin,
(150) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propylkarbamoylmetyl)indolin,
15 (151) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isopropylkarbamoylmetyl)indolin,
(152) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isobutylkarbamoylmetyl)indolin,
(153) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(t-butylkarbamoylmetyl)indolin,
20 (154) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(cyklopropylkarbamoylmetyl)indolin,
(155) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(tetrametylenkarbamoylmetyl)indolin,
25 (156) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindolin,
(157) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-butyryl)aminometylindolin,
(158) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isobutyrylaminometylindolin,
30 (159) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropankarboksamidometylindolin,
(160) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylsulfonylaminometylindolin,
35 (161) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindolin,
(162) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometylindolin,

- (163) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindolin,
(164) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylsulfamoylmetyl)indolin,
5 (165) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-acetamidoetyl)indolin,
(166) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoetylindolin,
(167) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-4-yl)metyl]indolin,
10 (168) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-acetyl-piperidin-4-yl)metyl]indolin,
(169) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-etyl-piperidin-4-yl)metyl]indolin,
15 (170) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-metyl-piperidin-4-yl)metyl]indolin,
(171) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridyl)indolin,
(172) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl)indolin,
20 (173) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-metylpyrrol-2-yl)indolin,
(174) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)metyl]indolin,
25 (175) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)-metyl]indolin,
(176) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(3-pyridyl)metyl]indolin,
(177) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(3-pyridyl)-metyl]indolin,
30 (178) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-4-pyridylmetyl)indolin,
(179) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-pyridylmetyl)indolin,
35 (180) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridyl-karbonyl)indolin,
(181) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)etyl]indolin,

- (182) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)-etyl]indolin,
(183) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-pyridyl-karbonyl)indolin,
5 (184) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(2-metoksypyridin-3-yl)metyl]indolin,
(185) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksypyridin-3-yl)metyl]indolin,
(186) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-
10 (2-metoksypyridin-6-yl)metyl]indolin,
(187) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksypyridin-6-yl)metyl]indolin,
(188) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(2-metoksypyridin-5-yl)metyl]indolin,
15 (189) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksypyridin-5-yl)metyl]indolin,
(190) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(2-pyridon-5-yl)metyl]indolin,
(191) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-
20 (2-dimetylaminopyridin-5-yl)metyl]indolin,
(192) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(2-klorpyridin-5-yl)metyl]indolin,
(193) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-tiazolyl)-1-hidroksymetyl]indolin,
25 (194) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl-karbonyl)indolin,
(195) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(4-tiazolyl-1-hidroksymetyl]indolin,
(196) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(5-tiazolyl-1-hidroksymetyl]indolin,
30 (197) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(pyrimidin-2-yl)metyl]indolin,
(198) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(pyrimidin-5-yl)metyl]indolin,
35 (199) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hidroksy-1-(2-pyrrolyl)metyl]indolin,
(200) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N,N-dimetylaminometylindolin,

- (201) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorfenyl)-indolin,
(202) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-1-yl)metylindolin,
5 (203) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-piperidon-1-yl)metylindolin,
(204) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(succinimido-1-yl)metylindolin,
(205) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(glutarimido-1-yl)metylindolin,
10 (206) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazol-idonyl)metylindolin,
(207) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazol-idindion-3-yl)metylindolin,
15 (208) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-oksazolidon-3-yl)metylindolin,
(209) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-tiazolidindion-3-yl)metylindolin,
(210) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyrrol-1-yl)-metylindolin,
20 (211) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(imidazol-1-yl)-metylindolin,
(212) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-1-yl)metylindolin og
25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-2-yl)metylindolin,
(213) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,4-triazol-2-yl)metylindolin,
(214) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl)-metylindolin,
30 (215) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-(4-metoksybenzyl)indolin,
(216) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-metylindolin,
(217) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-amino-indolin,
35 (218) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-metan-sulfonylaminoindolin,
(219) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-metoksy-indolin,

- (220) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-amino-indolin,
- (221) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metan-sulfonylaminoindolin,
- 5 (222) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-indolin,
- (223) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- (224) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-metylindolin,
- 10 (225) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoyl-metylindolin,
- (226) 1-{1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl}-6-acet-amidometylindolin,
- (227) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)butyl]piperidin-4-yl}-6-acet-amidometylindolin,
- 15 (228) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksy-indolin,
- (229) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin,
- (230) 1-[1-(4-sulfamoylfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksy-indolin,
- 20 (231) 1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)piperidin-4-yl]-6-brom-indolin,
- (232) 1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-metylindolin,
- 25 (233) 1-{1-[2-(6-benzotiazolyl)etyl]piperidin-4-yl}-6-metoksyindolin,
- (234) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]tiazol[5,4-f]-indolin,
- (235) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminotiazol-[5,4-f]indolin,
- 30 (236) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksy-(4a,7a)-cykloheksanindolin og
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-hydroksy-(3b,6a)-cykloheksanindolin,
- 35 (237) 1-(1-metylpiperidin-4-yl)-6-(4-fluorbenzensulfonyl-amino)indolin,
- (238) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-6-(4-fluorbenzensulfonyl-amino)indolin,
- (239) 1-(1-etylpiperidinył)-4-(4-fluorfenyl)indolin,

- (240) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-fluorfenyl)indolin,
 (241) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-metoksyfenyl)indolin,
 (242) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-metoksybenzyl)indolin,
 (243) 1-[(1-etylpiperidin-4-yl)metyl]-3-(4-metoksybenzyl)-
 5 indolin,
 (244) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-fluorbenzyl)indolin,
 (245) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(3-pyridylmetyl)indolin,
 (246) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(3-metoksyfenetyl)indolin,
 (247) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(3-fluorfenetyl)indolin,
 10 (255) 7-[4-hidroksy-1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-
 dihydro-7H-pyridin,
 (256) 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-5,6-dihydro-
 pyridin,
 (257) 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-7H-
 15 pyridin,
 (258) 7-[4-(4-fluorfenetyl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-7H-
 pyridin,
 (259) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-aza-
 indolin,
 20 (260) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-azaindolin,
 (261) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluor-7-aza-
 indolin,
 (262) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-aza-
 indolin,
 25 (263) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-aza-
 indolin,
 (264) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-azaindolin,
 (265) 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-7-metyl-5,6-
 dihydrocyklopentapyrazin,
 30 (266) 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metyl-5,6-
 dihydro-5H-cyklopentapyrazin,
 (267) 1-{1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
 (268) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-
 35 1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
 (269) 1-[1-(4-cyanopropyl)piperidin-4-yl]-7-metoksy-1,2,3,4-
 tetrahydrokinolin,
 (270) 1-{1-[2-(2-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin,

- (271) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7,8-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (272) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7,8-metylen-dioksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- 5 (273) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (274) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-oksoetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (275) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-hydroksyetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- 10 (276) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-fluoretyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (283) 5-{4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperazin-1-yl}-5,6,7,8-tetrahydroisokinolin,
- 15 (284) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-metylen-dioksyindolin,
- (285) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indol,
- (286) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-isopropyl-karbamoylmetyl)indol,
- 20 (287) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-metylpyrrol-2-yl)indol,
- (288) 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]indol,
- (289) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindol,
- 25 (290) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-metylpiperidin-4-yl]indol,
- (291) 1-[1-(4-fluorfenetyl)homopiperidin-4-yl]-6-metoksy-indolin,
- (292) 1-[1-(4-fluorfenetyl)pyrrolidin-3-yl]-6-metoksyindolin,
- (293) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- 30 (294) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylmetyl)indol,
- (295) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[N-(cyklopropyl-karbamoyl)metyl]indol,
- 35 (296) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[N-(isobutyl-karbamoyl)metyl]indol,
- (297) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propyl-karbamoylmetyl)indol,

- (298) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(tetrametylen-
karbamoylmetyl)indol,
- (299) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoyl-
metylindol,
- 5 (300) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-hydroksy-
etyl)karbamoylmetylindol,
- (301) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-dimetylkarba-
moylmetylindol,
- (302) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-hydroksy-
10 piperidin-1-yl)karbonylmetylindol,
- (303) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[bis(2-hydroksy-
etyl)karbamoylmetylindol,
- (304) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-dihydroksy-
propan-2-yl)karbamoylmetylindol,
- 15 (305) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetyl-
indol;
- (306) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(karbamoyl-
metyl)karbamoylmetylindol,
- (307) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-dimetyl-
20 aminoetyl)karbamoylmetylindol,
- (308) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometyl-
karbamoylmetylindol,
- (309) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksy-
etyl)karbamoylmetylindol,
- 25 (310) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-fluor-
etyl)karbamoylmetylindol,
- (311) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(etyl-
karbamoyl)etyl]indol,
- (312) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(pyrrolidin-
30 1-yl)etyl]karbamoylmetylindol,
- (313) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(morfolin-4-
yl)etyl]karbamoylmetylindol,
- (314) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyridin-4-yl)-
metylkarbamoylmetylindol,
- 35 (315) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(pyridin-2-
yl)etyl]karbamoylmetylindol,
- (316) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoylm-
etylindol,

- (317) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksy-pyridin-5-yl)karbonylindol,
(318) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(2-metoksy-pyridin-5-yl)hydroksymetyl]indol,
5 (319) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hidroksy-propyl)indol,
(320) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hidroksy-1-metyletyl)indolin,
(321) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hidroksy-propyl)indol,
10 (322) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonamidometylindol,
(323) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isopropylsulfonamidometylindol,
15 (324) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-n-propylsulfonamidometylindol,
(325) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropyl)-sulfonamidometylindol,
(326) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-propan-sultam-2-yl)metylindol,
20 (327) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylamino-metylindol,
(328) 3-klor-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol,
25 (329) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-hidroksy-butyroylamidometyl)indol,
(330) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksyetoksy-indol,
(331) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-indol,
30 (332) 1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)piperidin-4-yl]indol,
(333) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindol,
(334) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]tiazolo[5,4-f]-indol,
35 (335) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetsulfonilamino)indol,
(336) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-oksyindol,
(337) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylindol,

- (338) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylsulfa-
moylmetyl)indol,
(339) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindol,
(340) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2-dihidroksy-
5 propan-3-yl)karbamoylmetylindol,
(341) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyridin-2-
yl)metylkarbamoylmetylindol,
(342) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoyl-
metylindol,
10 (343) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-acetyl-
piperidin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol,
(344) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etylkarbamoyl-
metylindol,
(345) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-etyl-
15 piperidin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol,
(346) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-hidroksy-
etyl)karbamoylmetylindol,
(347) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-dioksolan-
2-yl)metylkarbamoylmetylindol,
20 (348) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol,
(349) 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indol,
(350) 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indol,
25 (351) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-
metylindol,
(352) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indol,
(353) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazol-
30 idindion-3-yl)metylindol,
(354) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isobutyryl-
aminometylindol,
(355) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazol-
idonyl)metylindol,
35 (356) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)butyl]piperidin-4-yl}-6-acet-
amidometylindol,
(357) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-
metylindol,

- (358) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-1-yl)metylindol,
- (359) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindol,
- 5 (360) 1-{1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol,
- (361) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometylindol,
- (362) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-butyryl)-aminometylindol,
- 10 (363) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropankarboksamidometylindol,
- (364) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksyacetamidometylindol,
- 15 (365) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-difluoracetamidometylindol,
- (366) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluoracetamidometylindol,
- (367) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropionylamino)metylindol,
- 20 (368) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-imidazokarbonylaminometylindol,
- (369) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hidroksypropionylamino)metylindol,
- 25 (370) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-formyl-6-acetamidometylindol,
- (371) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hidroksyimino-6-acetamidometylindol,
- (372) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hidroksymetyl-6-acetamidometylindol,
- 30 (373) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-kloracetamidometylindol,
- (374) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromacetamidometylindol,
- 35 (375) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N,N-dimetylaminoacetamido)metylindol,
- (376) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-1-yl)acetamido]metylindol,

- (377) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-brompropionylamino)metylindol;
(378) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-N,N-dimetylaminopropionyl)aminometylindol,
5 (379) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[3-(piperidin-1-yl)propionylamino]metylindol,
(380) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindol,
(381) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluoracetamidometylindol,
10 (382) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hydroksypropionylamino)metylindol,
(383) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyacetamidometylindol,
15 (384) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksykarbonylaminometylindol,
(385) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N,N-dimetylaminokarbonylaminometylindol,
(386) 1-{1-[2-(3-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol,
20 (387) 3-cyano-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol,
(388) 1-{4-[(1-hydroksyetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol,
25 (389) 1-[1-(4-bromfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol,
(390) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol,
(391) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindol,
30 (392) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indol,
(393) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindol,
(394) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-metylureido)metylindol,
35 (395) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindolin,
(396) 2,2-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin og

(397) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-metyllureido)-metyllindol.

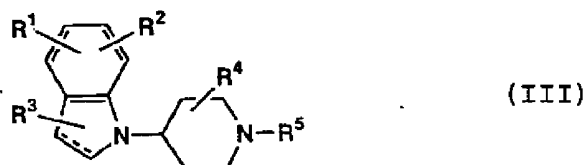
Skjønt noen av de 1,4-substituerte cykliske aminderivater

5 (II) i henhold til oppfinnelsen forekommer som optiske isomerer eller geometriske isomerer, kan hvilken som helst av disse optiske isomerer eller en blanding derav anvendes i den foreliggende oppfinnelsen uten begrensning. Likeledes, kan hvilken som helst av de geometriske isomerer eller en blanding derav anvendes heri uten noen begrensning. I tilfellet med polymorfe krystaller, kan hvilken som helst av krystallformene eller en blanding derav anvendes i den foreliggende oppfinnelse uten begrensning. Dessuten kan man anvende både anhydrider og hydrater.

15

De farmakologisk aksepterbare salter for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse kan være vilkårlige salter av de 1,4-substituerte cykliske aminderivater (II) i henhold til oppfinnelsen uten noen spesiell begrensning. Eksempler derpå inkluderer uorganiske syreaddisjonssalter som hydroklorider, sulfater, nitrater, hydrobromider, hydrojodider, perklorater og fosfater, addisjonssalter av organiske syrer som oksalater, maleater, fumarater og succinater, sulfonsyreaddisjonssalter som metansulfonater, etansulfonater, benzensulfonater, p-toluensulfonater og kamfersulfonater, og aminosyreaddisjonssalter. Det er foretrukket å anvende hydroklorider og oksalater.

30 Det 1,4-substituerte cykliske aminderivat (III) i henhold til oppfinnelsen er representert ved den følgende formel:

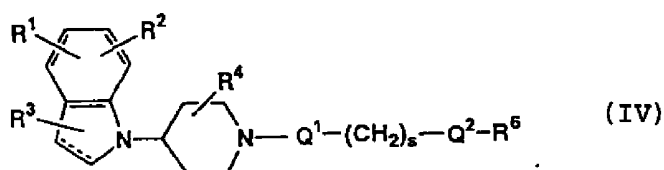


35

hvor bindingen representert ved følgende formel:

og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 hver er som definert i det foregående.

Videre er det 1,4-substituerte cykliske aminderivat (IV) i henhold til oppfinnelsen representert ved følgende formel:

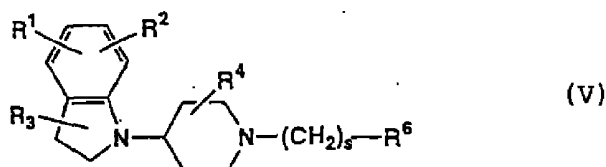


hvor bindingen representert ved følgende formel:



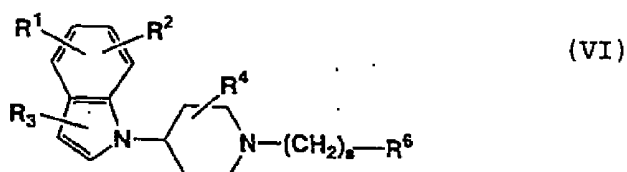
og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , Q^1 , Q^2 og s hver er som definert i det foregående.

Det 1,4-substituerte cykliske aminderivat (V) i henhold til den foreliggende oppfinnelse er representert ved følgende formel:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 og s hver er som definert i det foregående.

Endelig er det 1,4-substituerte cykliske aminderivat (VI) i henhold til oppfinnelsen representert ved følgende formel:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 og s hver er som definert i det foregående.

Blant de 1,4-substituerte cykliske aminderivater (II) til
 5 (VI) i henhold til oppfinnelsen, er de som særlig er foretrukne sett på bakgrunn av farmakologiske virkninger eller sikkerhet for eksempel de etterfølgende:

- (1) 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (2) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoyl-
 10 indolin,
- (3) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-
 indolin,
- (4) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
 indolin,
- 15 (5) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indolin,
- (6) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propylkarbamoylmetyl)indolin,
- (7) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isopropylkarbamoylmetyl)indolin,
- 20 (8) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindolin,
- (9) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindolin,
- 25 (10) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(4-tiazolyl)-1-hydroksymetyl]indolin, og
- (11) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol.

30 Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er hver svært sikker og har en ekstremt høy LD₅₀.

Skjønt forbindelser med indolin- eller indanskjelettet er angitt i WO96/23784, JP-A 8-512.299 (WO95/01976), WO97/06155
 35 osv., er disse forbindelser helt forskjellige i struktur fra de 1,4-substituerte cykliske aminderivater (II) til (VI) i henhold til oppfinnelsen.

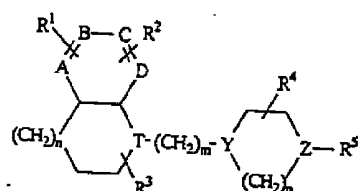
Den foreliggende oppfinnelse omfatter følgende:

(1) 1,4-substituerte cykliske aminderivater hvor bindingen representert ved følgende formel:

5

er en enkelbinding, og er representert ved formelen (XXI):

10



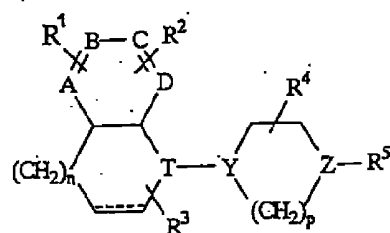
(XXI)

(hvor A, B, C, D og T har en betydning som er i overensstemmelse med definisjonen av R som angitt i det foregående, n er 0 eller 1, og Y, Z, m, p, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er hver som angitt i det foregående), eller farmakologisk aksepterbare salter derav.

20

(2) 1,4-substituerte cykliske aminderivater hvor m er 0 i formel (II), og som er representert ved formelen (XXII):

25



(XXII)

30

hvor bindingen representert ved den følgende formel

er en enkelt- eller dobbeltbinding, og A, B, C, D, T, Y, p, Z, n, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ hver er som angitt over for formel (XXI), eller farmakologisk aksepterbare salter derav.

(3) 1,4-substituerte cykliske aminderivater representert ved formelen (II), hvor m er fra 1 til 6 valgt fra følgende forbindelser:

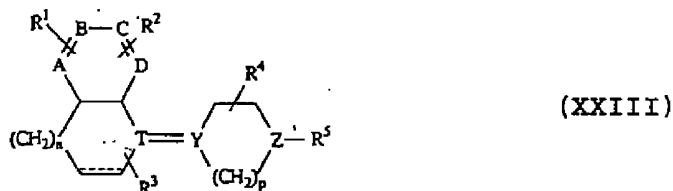
(16) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]metylindolin,

5 (17) 1-{2-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]etyl}indolin, og

(243) 1-[(1-ethylpiperidin-4-yl)metyl]-3-(4-metoksybenzyl)-indolin

eller farmakologisk aksepterbare salter derav.

10 (4) 1,4-substituerte cykliske aminderivater representert ved formelen (XXIII):



valgt fra følgende forbindelser:

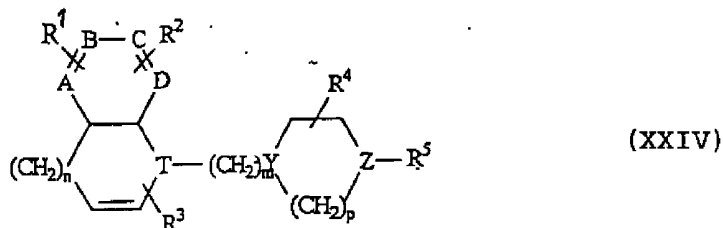
(256) 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-5,6-dihydropyrindin, og

(265) 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-7-metyl-5,6-dihydrocyklopentapyrazin

eller farmakologisk aksepterbare salter derav.

25 (5) 1,4-substituerte cykliske aminderivater hvor bindingen representert ved følgende formel:

30 er en dobbeltbinding, og som er representert ved formelen (XXIV):



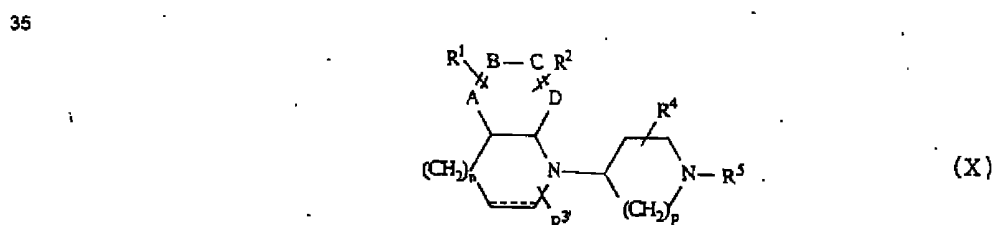
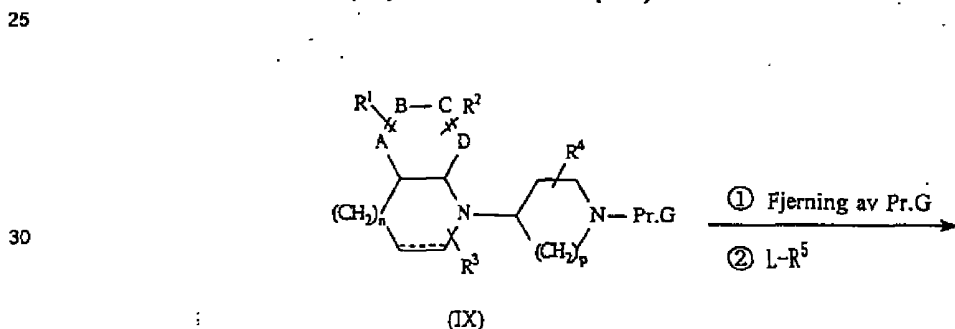
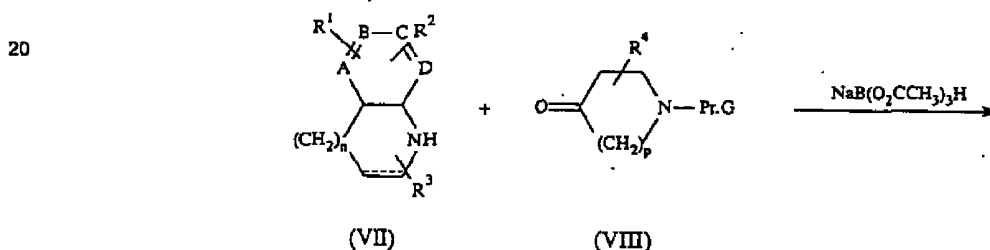
35 hvor A, B, C, D, T, Y, p, Z, n, m, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ hver er som angitt over for formel (XXI),

eller farmakologisk aksepterbare salter derav.

De 1,4-substituerte cykliske aminderivater (II) i henhold til oppfinnelsen kan for eksempel fremstilles ved hjelp av følgende prosedyrer.

(1) Det tilfellet hvor $T = N$, $m = 0$, $Y = \text{metin}$ og $Z = N$

I dette tilfellet kan de tilsiktede forbindelser syntetiseres i henhold til den konvensjonelle metode omfattende reduktiv aminering, for eksempel den som er beskrevet i "Shin Jikken Kagaku Koza 14-III", side 1380 (Maruzen Co., Ltd.), ved reaksjon av et kondensert cyklisk amin (VII) med et cyklisk keton (VIII) i nærvær av et reduksjonsmiddel for derved å oppnå et 1,4-substituert cyklisk aminderivat (IX), fjerning av beskyttelsesgruppen derfra om nødvendig og deretter innføring av en substituent R^5 deri. Denne reaksjon er representert ved følgende kjemiske reaksjonsformler:



[hvor bindingen representert ved følgende formel:

- 5 representerer en enkelbinding eller dobbeltbinding;
 A, B, C, D, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n og p er hver som definert i
 det foregående; Pr.G representerer hydrogen eller en beskyt-
 tende gruppe; og L representerer en utgående gruppe som
 hydroksy, halogen eller metansulfonyloksy].

10

Det er også mulig å kjemisk modifisere substituentene R^1 , R^2 ,
 R^3 og R^4 for derved å syntetisere analoger av de 1,4-substi-
 tuerte cycliske aminderivater.

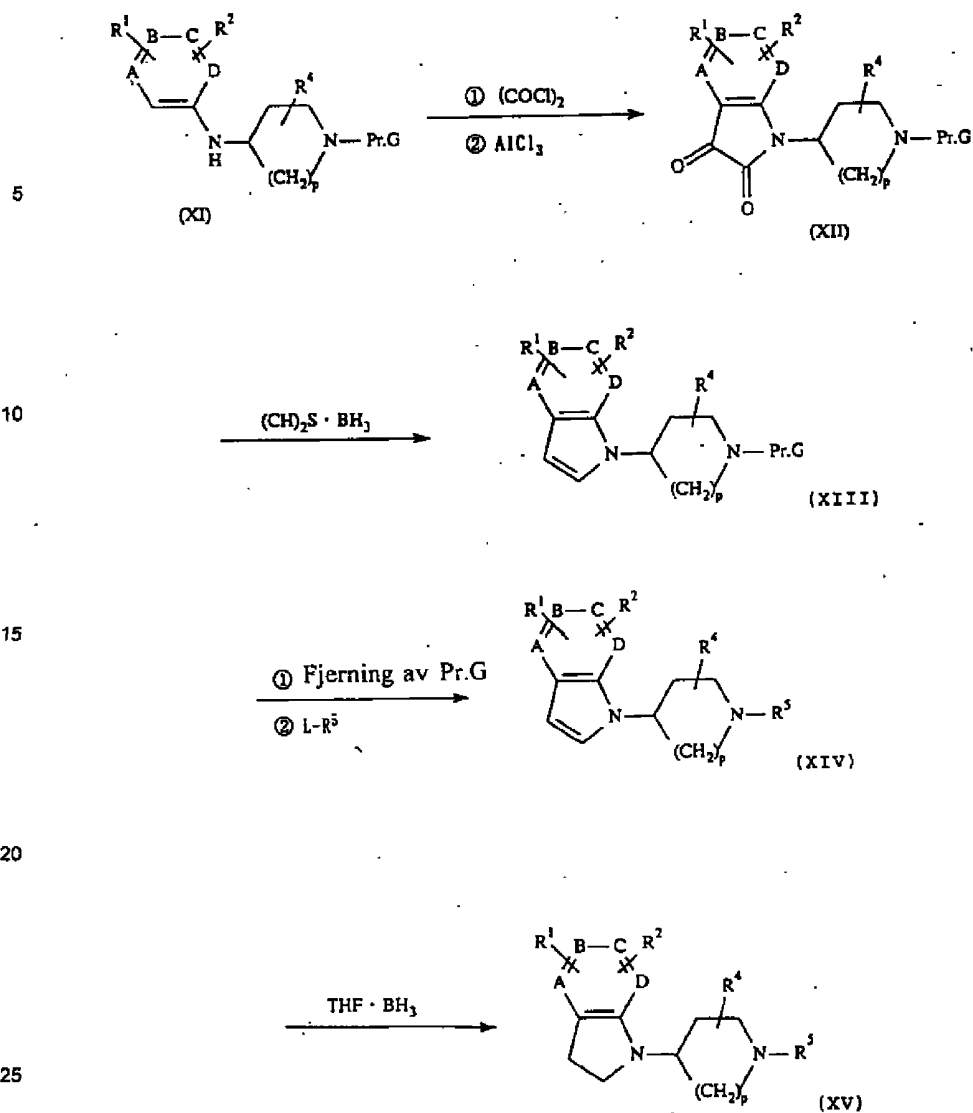
- 15 Reduksjonsmiddelet for anvendelse heri kan være et vilkårlig
 ett så lenge det er ett som vanligvis anvendes i reduktiv
 N-alkylering. Foretrukne eksempler derpå inkluderer natrium-
 triacetoksyborhydrid, natriumcyanoborhydrid og litiumalumin-
 iumhydrid.

20

(2) Det tilfellet hvor $T = N$, $n = 0$, $m = 0$, $Y = \text{metin}$ og
 $Z = N$

En alternativ metode av (1) for spesielt å syntetisere de
 1,4-substituerte cycliske aminderivater hvor $n = 0$, som

- 25 omfatter behandling av aminet (XI) påfølgende med oksalyl-
 klorid og aluminiumklorid for derved å gi et diketon (XII),
 med reduksjon av det samme for derved å gi et indolderivat
 (XIII), fjerning av beskyttelsesgruppen derfra om nødvendig
 og deretter innføring av en substituent R^5 deri for derved å
 30 gi et indolderivat (XIV), og med reduksjon av det samme for
 derved å gi et indolinderivat (XV). Denne reaksjon er repre-
 sentert ved følgende kjemiske reaksjonsformler:



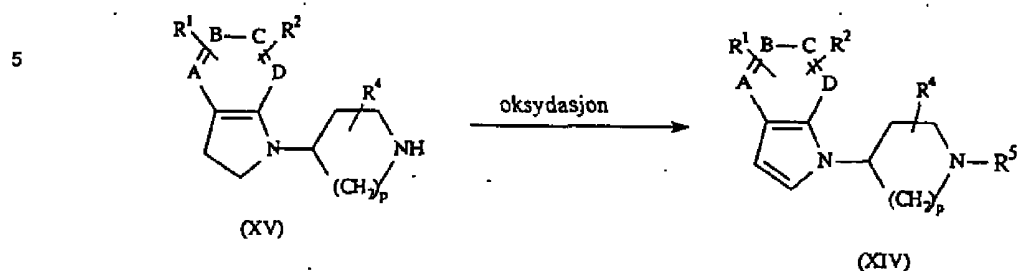
[hvor bindingen representert ved følgende formel:

og A, B, C, D, R¹, R², R⁴, R⁵, p, Pr.G og L hver er som definert i det foregående].

35 (3) Det tilfellet av indolderivater hvor T = N, n = 0, m = 0, Y = metin og Z = N

Indolderivatene (XIV) kan ikke bare oppnås ved den ovennevnte metode (2) men også ved å oksydere indolinderivatene (XV) på konvensjonell måte. Skjønt det reagens og den katalysator

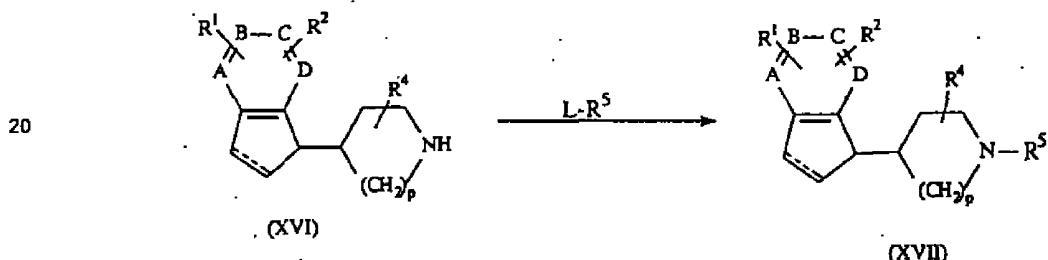
som skal anvendes i slikt tilfelle ikke er spesielt begrenset, er det foretrukket å anvende aktivert mangandioksyd.



(4) Det tilfellet hvor T = metin, n = 0, m = 0, Y = metin og Z = N

De tilsiktede forbindelser kan syntetiseres ved å innføre en substituent R^5 i 1-(piperidin-4-yl)indanderivater (XVI).

15 Denne reaksjon er representert ved de etterfølgende kjemiske reaksjonsformler:



25 [hvor bindingen representert ved følgende formel:

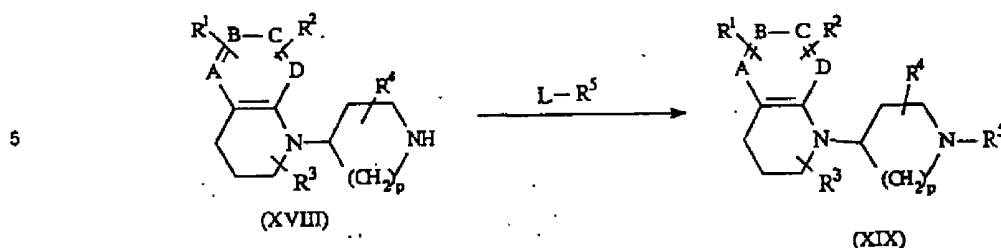


30 og A, B, C, D, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , p og L hver er som definert i det foregående].

(5) Det tilfellet hvor T = N, n = 1, m = 0, Y = metin og Z = N

De tilsiktede forbindelser kan syntetiseres ved å innføre en substituent R^5 i 1-(4-piperidiny1)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-derivater (XVIII). Denne reaksjon er representert ved følgende kjemiske reaksjonsformler:

35



[hvor bindingen representert ved følgende formel:

10

og A, B, C, D, R¹, R², R⁴, R⁵, p og L hver er som definert i det foregående].

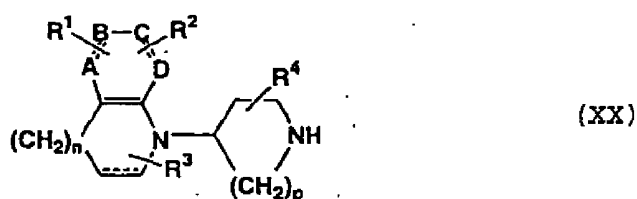
15

Blant de 1,4-substituerte cykliske aminderivater i henhold til oppfinnelsen, kan forbindelser med strukturer andre enn dem definert i de ovennevnte tilfeller (1) til (5) fremstilles ved hjelp av de samme metoder som dem som vil beskrives i de etterfølgende eksempler.

20

For å fremstille de 1,4-substituerte cykliske aminderivatene (II) i henhold til oppfinnelsen, er 4-substituerte cykliske aminderivater (XX) representert ved følgende formel nye forbindelser som er anvendbare som mellomprodukter for fremstilling av de 1,4-substituerte cykliske aminderivatene (II) til (VI) med en serotoninantagonisme og som er klinisk anvendbare som medikamenter for spesielt behandling, forbedring og forebygging av spastisk paralyse eller som relaksanter for sentral muskel for å forbedre myotoni:

30



hvor bindingen representert ved følgende formel:

og A, B, C, D, R¹, R², R³, R⁴, n og p hver er som definert i det foregående, med den betingelse at det tilfellet hvor R¹, R², R³ og R⁴ alle er hydrogen er utelukket.

5 Mere spesielt er de 4-substituerte cykliske aminderivater (XX) eksemplifisert ved de følgende forbindelser:

- (1) 1-(piperidin-4-yl)-6-fluorindolin,
- (2) 1-(piperidin-4-yl)-6-bromindolin,
- (3) 1-(piperidin-4-yl)-6-nitroindolin,
- 10 (4) 1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindolin,
- (5) 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin,
- (6) 1-(piperidin-4-yl)-6-fluorindol,
- (7) 1-(piperidin-4-yl)-6-bromindol,
- (8) 1-(piperidin-4-yl)-6-nitroindol,
- 15 (9) 1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindol,
- (10) 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindol.

Eksempler på doseringsformer av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen inkluderer orale preparater som pulvere, fine
20 granuler, granuler, tabletter, belagte tabletter og kapsler, eksterne preparater som salve, plastery og stikkpiller, og injeksjoner. Disse preparater kan fremstilles ved de konvensjonelle metoder med anvendelse av farmasøytiske bærere som er vanlig anvendt innen teknikkens stand.

25

Orale preparater kan fremstilles ved å blande de 1,4-substituerte cykliske aminderivater eller et farmakologisk aksepterbart salt derav med fyllstoffer eventuelt sammen med bindemidler, desintegrerende midler, smøremidler, farge-
30 stoffer, korrigerende midler osv. og hvorpå de oppnådde blandinger prosesseres til pulvere, fine granuler, granuler, tabletter, belagte tabletter, kapsler osv. ved hjelp av konvensjonelle metoder.

35 Som fyllstoffer kan det for eksempel anvendes laktose, maisstivelse, sukrose, glukose, mannitol, sorbitol, krystallinsk cellulose og silisiumdioksyd. Som bindemidler kan det for eksempel anvendes polyvinylalkohol, polyvinyleter, metylcellulose, etylcellulose, akasie, tragant, gelatin,

skjellakk, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polypropylenglykol/polyoksyetylenblokkpolymerer og meglumin. Som de desintegrerende midler kan det for eksempel anvendes stivelse, agar, gelatinpulver, 5 krystallinsk cellulose, kalsiumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumsitrat, dekstrin, pektin og kalsiumkarboksymetylcellulose. Som smøremidlene kan det for eksempel anvendes magnesiumstearat, talkum, polyetylenglykol, silika og herdede vegetabiliske oljer. Som fargestoffer kan de 10 anvendes som er godkjente som farmasøytiske tilsetningsstoffer. Som korrigerende midler kan det for eksempel anvendes kakaopulver, mynte, aromatisk pulver, mynteolje, borneol og pulverformet kanelbark. Det bør være nødvendig å si at disse tabletter og granuler om nødvendig passende kan 15 være belagt med sukker osv.

Injeksjoner fremstilles ved å blande det 1,4-substituerte cykliske aminderivat eller et farmakologisk aksepterbart salt derav med pH regulerende midler, re-løsningsmidler, tonisistetsmidler osv., eventuelt sammen med oppløsningshjelpes- 20 stoffer, stabilisatorer osv. og med prosessering av de oppnådde blandinger til preparater ved hjelp av konvensjonelle metoder.

25 Eksterne preparater kan fremstilles ved konvensjonelle metoder uten begrensning. Som basiser derfor kan det anvendes forskjellige materialer som er vanlig anvendt i forbindelse med legemidler, kvasilegemidler, kosmetika osv.

30 Spesielle eksempler på basismaterialene inkluderer animalske og vegetabiliske oljer, mineraloljer, esteroljer, vokser, høyere alkoholer, fettsyrer, silikonoljer, surfaktanter, fosfolipider, alkoholer, flerverdige alkoholer, vannoppløselige polymerer, leireminerale og rensset vann. Om nødvendig 35 er det mulig å ytterligere tilsette pH regulerende midler, antioksydanter, chelaterende midler, antiseptika, fungicider, fargestoffer, parfymer osv., skjønt materialene som kan anvendes som basis i de eksterne preparater i henhold til oppfinnelsen ikke er begrenset dertil. Om nødvendig er det

også mulig å videre tilsette andre bestanddeler som er i stand til å gi differensiering, blodstrømningsakseleratorer, baktericider, antiinflammatoriske midler, celleaktivatorer, vitaminer, aminosyrer, fuktighetsbevarende midler, keratolyt-
 5 iske midler osv. De ovennevnte materialer kan tilsettes i slike mengder at man oppnår konsentrasjoner derav som er vanlig anvendt i forbindelse med fremstilling av eksterne preparater.

10 Den kliniske dose av det 1,4-substituerte cykliske aminderivat i henhold til oppfinnelsen eller et farmakologisk aksepterbart salt derav er ikke begrenset men varierer avhengig av symptomer, alvorlighet, alder, komplikasjoner osv. Dosen varierer også avhengig av typen salt, administreringsrute
 15 osv. Generelt administreres disse forbindelser til en voksen person i en dose fra 0,01 til 1.000 mg, foretrukket fra 0,1 til 500 mg og ytterligere foretrukket fra 0,5 til 100 mg pr. dag ved oral administrering, intravenøs administrering, som stikkpille eller ved perkutan administrering.

20 I det etterfølgende vil resultatene fra en bindingstest for forbindelsene i henhold til oppfinnelsen til serotonin 1A og serotonin 2 reseptorer angis for å illustrere effektene av den foreliggende oppfinnelse. Resultatene fra en bindings-
 25 test for disse forbindelser til en $\alpha 1$ adrenalinreseptor vil dessuten gis for å illustrere sikkerheten derav.

I de etterfølgende publikasjoner er det for eksempel rapportert at forbindelser med en serotoninantagonisme er anvend-
 30 bare som medikament for behandling, for å forbedre og forebygge spastisk paralyse eller som sentralmuskel-relaksanter for å forbedre myotoni:

- (1) Saishin Igaku Jiten, 3rd impression of 1st edition, s. 809 "SEROTONIN", Iyaku Shuppan.
- 35 (2) Stedman's Medical Dictionary, 24th edition, s. 1227 "serotonin", Williams & Wilkins.
- (3) Shinkei Shinpo, 37(3), 457 - 467, 1993.
- (4) Iyaku Journal, 30(8), 2030 - 2068, 1994.
- (5) DN & P, 5(8), 453 - 460, 1992.

(6) *Annals of Neurology*, 30(4), 533 - 541, 1991.

Forbindelser med dårlig evne til å binde til en $\alpha 1$ adrenalin-reseptor er medisiner som nesten ikke vil påvirke blodtrykket
5 i ortostatisk hypotensjon osv. og har en høyere grad av sikkerhet.

Effekt av oppfinnelsen

(1) Bindingstest på serotonin 1A, serotonin 2 og $\alpha 1$ adrenalin reseptorer.
10

Metode

(Reagens)

Følgende reagenser ble anvendt i denne test.

15 1) Serotoninbinoksalat (5-HT binoksalat, fra Sigma Chemical Co.).

2) Metysergidmaleat (fra RBI).

Som radioisotopmerkede forbindelser ble det anvendt følgende reagenser (fra NEN).

20 3) [^3H] 8-hydroksydipropylaminotetralin (8-OH-DPAT).

4) [^3H] ketanserinhydroklorid.

5) [^3H] prazosin.

Disse forbindelser og testforbindelsene når de er uoppløselige i vann, ble oppløst i etanol og deretter fortynnet med
25 destillert vann til å gi en etanolkonsentrasjon på 10%.
Metysergidmaleat ble oppløst i destillert vann før anvendelse.

30 (Dyr)

Det ble anvendt SD rotter som var fra 6 til 8 uker gamle.

(Fremstilling av reseptorkilde)

Rottene ble avlivet ved halshugning for å ekstirperere cerebra.

35 Hippocampus og korteks ble separert derfra og anvendt i bindingstestene på henholdsvis serotonin 1A reseptoren og serotonin 2 reseptoren.

Hippocampus ble blandet med 50 ganger (på våtvektbasis) så mye av en 0,32 M sukroseoppløsning mens korteks ble blandet med 10 ganger så mye av den samme oppløsning. Hver blanding ble homogenisert ved anvendelse av en homogenisator av teflonglass og sentrifugert ved 1.000 x g i 10 minutter. Supernatanten som ble oppnådd ble videre sentrifugert ved 20.000 x g i 20 minutter. Det oppnådde presipitat ble resuspendert i 50 ganger (basert på den opprinnelige våtvekt i tilfellet av hippocampus) eller 10 ganger (i tilfellet av korteks) så mye av 50 mM Tris-hydrokloridoppløsning (pH 7,4) og inkubert ved romtemperatur i 30 minutter. Etter sentrifugering ved 20.000 x g i 20 minutter ble det oppnådde presipitat ytterligere presipitert og sentrifugert to ganger på samme måte. Presipitatet som ble oppnådd ble suspendert i 100 ganger (basert på den initiale våtvekt i tilfellet av hippocampus) eller 20 ganger (i tilfellet av korteks) så mye av 50 mM Tris-hydrokloridoppløsning (pH 7,4) for derved å oppnå en reseptorfraksjon. Denne reseptorfraksjon ble lagret ved -80°C inntil bruk.

20

(Bindingstest på [³H] 8-hydroksydipropylaminotetralin)
Til reseptorfraksjonen av hippocampus ble det tilsatt en testforbindelse og 0,5 nM [³H] 8-hydroksydipropylaminotetralin og den oppnådde blanding ble inkubert ved romtemperatur i 30 minutter. Deretter ble blandingen filtrert gjennom et glassfilter med anvendelse av en cellehøster. Etter vasking av glassfilteret med 50 mM Tris-hydroklorid (pH 7,4) ble radioaktiviteten av reseptoren målt med en væskescintillasjonsteller. Detektert binding i nærvær av 10 µM serotonin-binoksalat ble omtalt som den ikke-spesifikke binding.

(Bindingstest på [³H] ketanserin)

Til reseptorfraksjonen av den cerebrale korteks ble det tilsatt en testforbindelse og 0,5 nM [³H] ketanserin og den oppnådde blanding ble inkubert ved 37°C i 15 minutter. Deretter ble blandingen filtrert gjennom et glassfilter med bruk av en cellehøster. Etter vasking av glassfilteret med 50 mM Tris-hydroklorid (pH 7,4) ble radioaktiviteten av reseptoren målt med en væskescintillasjonsteller. Bindingen detektert i

nærvar av 1 μ M metysergid ble omtalt som den ikke-spesifikke binding.

IC₅₀ ble beregnet ved probit-metoden mens Ki ble bestemt i
5 overensstemmelse med følgende formel:

$$K_i = IC_{50} / (1 + c/K_d)$$

hvor c representerer konsentrasjonen av den radioisotop-
10 merkede forbindelse og K_d representerer dissosiasjons-
konstanten til den radioisotopmerkede forbindelsen til
reseptoren bestemt ved Scatchards analyse.

(Bindingstest på [³H] prazosin)

15 Til reseptorfraksjonen av den cerebrale kortex ble det til-
satt en testforbindelse og omtrent 0,2 nM [³H] prazosin og
den oppnådde blanding ble inkubert ved romtemperatur i 60
minutter. Den ble deretter filtrert gjennom et glassfilter
med bruk av en cellehøster. Etter vasking av glassfilteret
20 med 50 mM tris hydroklorid (pH 7,4) ble radioaktiviteten av
reseptoren målt med en væskescintillasjonsteller. Bindingen
detektert i nærvar av 10 μ M fentolamin ble omtalt som den
ikke-spesifikke binding.

25 De etterfølgende tabeller viser de evner som typiske eks-
empler på forbindelsene ifølge oppfinnelsen har til å binde
til serotonin 1A og serotonin 2 reseptorer, hvor tallet i
tilknytning til hver forbindelse svarer til eksempelnummeret.
Det ble også gjennomført en sammenligning med cyproheptadin-
30 hydroklorid (CAS registreringsnr.: 969-33-5) og cyklobenza-
prinhydroklorid (CAS registreringsnr.: 6202-23-9) som ble
anvendt som positive kontroller med anti-serotonineffekter.

Tabell 1

Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
1	623.94	>200	28	46.90	8.10
3	28.70	17.40	29	—	36.50
4	6.00	24.90	30	21.90	15.70
5	10.10	8.10	31	20.80	4.10
6	4.50	17.40	32	30.20	30.20
7	34.30	12.80	33	5.70	24.30
8	13.50	26.90	34	1.90	9.10
9	3.00	11.60	35	16.60	37.60
10	8.10	6.00	36	4.50	14.90
11	5.70	27.90	37	4.60	14.80
12	8.50	16.30	38	15.00	21.80
13	24.20	>200	39	1.60	8.90
15	28.60	28.60	40	43.66	>200
16	109.32	13.85	41	19.81	5.03
17	19.01	16.36	42	35.80	5.70
18	0.13	0.12	43	4.20	37.90
19	8.80	7.00	44	4.00	43.70
20	15.20	0.22	45	15.20	6.40
21	1.90	42.70	46	1.10	4.20
22	24.00	12.20	47	206.20	92.30
23	7.40	14.60	48	15.30	35.00
24	26.50	174.20	49	54.50	29.90
25	8.30	13.10	50	31.20	52.20
26	2.90	19.50	52	2.50	5.60
27	>200	28.80	53	21.50	2.10

Tabell 2

Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
54	7.10	10.30	81	44.30	119.00
55	41.90	17.80	82	71.20	5.30
56	20.70	1.70	84	>200	133.70
57	14.60	1.10	85	169.60	56.20
58	26.20	34.80	99	—	8.70
59	12.00	28.90	102	2.70	28.40
60	60.80	>200	103	3.90	15.80
61	5.00	12.50	104	2.40	6.00
62	6.20	7.40	105	>200	17.40
63	3.20	1.20	106	0.70	6.40
64	14.80	14.20	107	7.70	1.70
65	8.80	4.80	108	172.30	2.20
66	50.90	85.00	110	23.30	16.00
67	262.50	27.10	111	5.50	74.20
68	47.20	39.50	112	3.20	165.20
69	9.70	29.90	113	13.70	>200
70	41.90	27.60	114	5.80	23.20
71	25.40	28.20	116	0.50	14.30
72	25.90	21.10	117	0.60	10.70
73	34.90	7.20	118	0.70	10.40
75	3.60	30.30	119	0.20	45.50
76	43.20	>200	120	1.00	11.20
77	44.50	13.70	121	0.50	22.80
78	2.40	29.60	122	0.20	15.20
79	115.40	26.50	123	251.10	2.70

Tabell 3

Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
124	1.10	45.80	152	16.40	0.27
125	0.10	4.76	153	15.48	4.24
126	1.23	129.30	154	6.52	0.0006
127	0.21	5.08	155	14.83	1.33
128	0.34	4.70	156	7.80	2.60
129	0.95	0.65	157	4.11	0.18
130	0.49	9.12	158	8.18	0.16
131	0.17	15.21	159	5.58	0.76
132	2.08	14.27	160	3.86	8.00
133	3.70	0.05	161	3.23	0.43
136	3.40	6.20	162	0.98	27.08
137	0.65	6.68	163	2.41	7.75
138	1.98	5.93	164	0.54	34.06
139	2.31	8.80	165	5.50	1.22
140	6.23	35.07	166	0.79	17.07
141	3.03	342.74	167	6.49	18.43
143	1.86	3.36	168	3.84	4.06
144	1.49	3.38	169	16.39	13.78
145	8.07	48.77	170	47.45	16.26
146	163.97	>200	171	0.39	178.00
147	1.31	0.77	172	0.12	52.43
148	9.58	0.25	173	0.06	70.07
149	7.44	0.50	174	0.24	1.85
150	13.00	0.16	175	1.49	0.35
151	8.84	0.57	176	1.67	0.05

Tabell 4

Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
177	0.25	0.92	204	1.06	4.49
178	10.17	2.53	205	2.76	0.12
179	0.17	0.41	206	1.49	2.17
181	1029.00	9.62	207	0.81	2.69
182	4.28	2.91	208	2.33	1.05
183	1.18	3.86	209	6.98	4.72
184	15.13	3.06	210	2.50	4.93
185	14.58	4.73	211	0.53	1.21
186	14.55	3.32	212	0.82	0.36
187	65.03	5.01	213	1.03	0.18
189	7.72	2.02	214	3.50	0.90
190	0.49	0.33	215	126.40	1.00
191	29.06	0.32	216	4.70	42.90
192	1.02	2.90	218	4.50	11.70
193	6.92	2.88	219	19.60	30.90
194	4.59	>200	221	1.90	2.40
195	5.73	1.15	222	0.04	18.10
196	1.67	1.17	224	3.09	5.11
197	10.40	1.27	225	5.74	7.61
198	13.70	2.21	228	0.34	>200
199	1.98	1.19	229	2.50	>200
200	4.84	233.98	230	13.30	>200
201	7.05	>200	232	37.65	48.19
202	2.57	5.13	233	0.60	>200
203	0.55	4.61	234	1.10	3.30

Tabell 5

Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
235	0.20	14.60	262	1.50	2.10
236	29.20	10.60	263	0.46	>200
237	30.40	>200	264	11.30	138.90
238	86.60	>200	265	25.20	34.20
240	>200	27.60	266	31.60	22.60
241	360.00	1658.30	277	22.80	3.90
242	>200	2.30	278	>200	3.90
243	>200	53.00	279	0.22	90.40
244	>200	2.50	281	35.19	11.20
245	>200	11.20	282	58.70	150.00
246	>200	60.00	283	39.50	40.90
247	>200	52.90	284	4.50	4.70
255	>200	15.70	292	92.0	58.8
256	0.40	12.10	A	25	29
257	2.80	0.61	B	29.5	1.68
258	35.20	4.80	C	72.5	0.4
259	0.60	5.90	A: Cyklobenzaprin		
260	1.30	12.90	B: Cyproheptadin		
261	1.50	5.30	C: Forb. nr. 5 gitt i WO96/23784		

Tabell 5 (forts.)

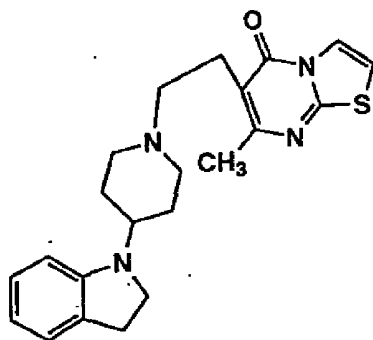
Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
294	1.05	2.86	318	1.49	8.3
295	0.85	3.64	319	0.56	24.5
296	0.32	2.73	320	0.55	44
297	0.98	4.17	321	0.14	>20
298	1.86	21.3	322	0.08	30.36
299	0.11	2.54	323	0.14	>20
300	1.73	3.55	324	0.1	>20
301	0.8	21.93	325	0.65	10.86
302	2.92	60.48	326	0.4	>20
303	3.6	35.85	327	1.04	2.64
304	8.37	6.26	328	2.06	>20
305	0.06	3.29	329	2.06	2.41
306	2.82	3.87	330	0.11	>20
307	7.02	0.83	331	0.11	8.28
308	0.73	3.84	332	2.24	16.17
309	3.85	1.02	333	1.08	>20
310	1.34	2.29	334	0.04	>20
311	1.08	46.39	335	0.22	>20
312	8.27	0.56	336	<0.2	>20
313	13.07	1.58	337	<0.2	>20
314	0.72	1.1	338	0.07	>20
315	6.74	1.18	339	<0.2	>20
316	1.82	1.26			
317	0.76	>20			

Tabell 5 (forts.)

Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)	Eks. nr.	5HT1a (nM)	5HT2 (nM)
340	3.02	2.84	370	>20	>20
341	2.08	0.67	372	>20	>20
342	0.65	38.15	373	0.24	1.77
343	1.54	1.64	375	1.56	3.37
344	1.78	1.64	376	0.91	2.1
345	4.82	0.29	378	14.2	1.54
346	13.46	1.49	379	9.65	1.25
347	2.24	0.65	380	2.87	1.56
349	0.22	8.12	381	1.37	2.02
350	1.92	11.44	382	7.59	3.31
351	0.27	>20	383	5.34	1.81
352	1.58	0.75	384	0.13	0.25
353	0.78	12.57	385	2.41	0.97
354	1.22	4.79	386	5.38	>20
355	0.35	6.87	387	63.5	>20
356	1.52	>20	388	2.26	>20
357	0.38	1.3	389	0.53	15.46
358	0.73	14.02	390	0.99	11.56
359	0.71	7.39	391	1.72	6.83
360	26.6	>20	392	0.65	38.15
361	0.27	>20	393	0.85	2.54
362	0.46	3.54	394	1.18	0.96
363	1.5	3.39	397	1.28	2.27
364	1.73	4.23			
365	0.42	3.11			
366	0.48	2.05			
367	1.63	1.76			
368	1.63	0.56			
369	2.02	2.88			

Deretter ble de evner som typiske eksempler på forbindelsene i henhold til oppfinnelsen har til å binde til $\alpha 1$ adrenalinreseptorene evaluert ved hjelp av testmetoden beskrevet i det foregående. Den etterfølgende tabell viser resultatene hvor
5 tallet for hver forbindelse svarer til eksempelnummeret.

Det ble også gjennomført en sammenligning med forbindelse nr. 5, som et typisk eksempel på de kjente forbindelser med en serotonin antagonisme, angitt i tabell 2 i WO96/23784 og
10 med følgende kjemiske formel. Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i WO96/23784 (se referanseeksempel 1 som er gitt i det etterfølgende).



Tabell 6

Eks. nr.	$\alpha 1$ (nM)	Eks. nr.	$\alpha 1$ (nM)
9	76.5	168	72.56
11	147	182	70.07
13	188	184	188.42
19	55.5	187	>200
22	113	189	442.24
26	51.1	197	68.59
36	39	204	183.23
38	244.2	206	104.75
42	230	216	81.59
65	55.7	235	77.8
68	223.4	236	72.2
75	88.6	248	75.3
77	248.7	250	263
103	77.7	277	354.41
106	71.3	280	222
121	58.2	283	197
125	46.37	285	26.8
133	261.65	291	171.5
137	125.59	292	178.3
147	156.84		
149	304.15		
151	292.16	A: Cyklobenzaprin	—
162	222.63	B: Cyproheptadin	1900
164	638.02	G: Forb. nr. 5 gitt	16.8
166	193.71	i WO96/23784	

Tabell 6 (forts.)

Eks. nr.	α 1 (nM)	Eks. nr.	α 1 (nM)
294	80.7	321	203
295	195.3	322	41.3
296	238.5	323	86.9
297	226.3	324	60.9
298	27.9	325	47
300	224.6	326	167
301	66.9	327	99
302	142.9	328	140
303	306.9	329	149
304	141	330	338.7
305	35.9	331	77
306	147.5	332	65.9
307	51.5	333	247.1
308	59.4	334	212.2
309	122.9	335	28.4
310	84.4	336	53.7
311	85	338	21.3
312	53.3	339	31.7
313	144		
314	51.3		
316	63.7		
317	400		
318	46.6		
319	42.5		
320	26.1		

Tabell 6 (forts.)

Eks. nr.	α 1 (nM)	Eks. nr.	α 1 (nM)
340	339.8	367	45.8
341	47.6	368	37.6
342	25	369	121.4
343	38.1	370	255.5
344	74.9	372	206.4
345	103.2	375	61.4
346	115.5	376	46.7
347	44.3	378	43.7
349	88.5	379	30.3
350	123.4	380	116
351	175	381	100.7
352	96.7	382	163.1
353	144.1	383	120.1
354	90.5	385	21.6
355	39.5	386	26.2
358	41.8	387	26.2
359	75.9	388	365.8
360	690	389	45
361	77.4	390	34.3
362	144	391	116.2
363	106	392	25
364	289	393	37.8
365	61.6	397	27.1
366	74.6		

Tabellene 1 til 6 indikerer at de 1,4-substituerte cycliske
aminderivater i henhold til oppfinnelsen er anvendbare som
medikamenter med en serotoninantagonisme og har klinisk
anvendbarhet og er svært sikre, spesielt for å behandle,
5 forbedre og forebygge spastisk paralyse eller som sentral-
muskel-relaksanter for å forbedre myotoni.

Forbindelsene i henhold i oppfinnelsen har videre en over-
legen sikkerhet i forhold til forbindelse nr. 5 omtalt i
10 WO96/23784 som er et typisk eksempel på de kjente forbind-
elser, siden forbindelsene i henhold til oppfinnelsen har
liten evne til å binde til $\alpha 1$ adrenalinreseptoren og påvirker
nesten ikke blodtrykket.

15 (2) Morfinindusert Straubs halefenomen i mus
Ved å anvende mus, ble typiske eksempler på forbindelsene i
henhold til oppfinnelsen evaluert for deres effekt med hensyn
til å relaksere rigiditet i overensstemmelse med metoden som
er rapportert i Drug Dev. Res., 11:53-57, 1987.

20 I denne test ble det anvendt ddY hannmus som var fra 4 til 5
uker gamle (SLC, Shizuoka) som ble oppdelt i grupper som hver
omfattet 8 dyr. Som positive kontroller ble det også anvendt
cyproheptadinhydroklorid, cyklobenzaprinhydroklorid, tizan-
25 idinhydroklorid (CAS registreringsnr.: 51322-75-9) og baklo-
fen (CAS registreringsnr.: 1134-47-0). Testforbindelsene og
de positive kontroller ble hver oppløst i en 5% glukoseopp-
løsning for injeksjon eller suspendert i en 0,5% metylcellu-
loseoppløsning. Morfinhydroklorid ble oppløst i fysiologisk
30 saltvann for injeksjon.

Testforbindelsene i de gitte konsentrasjoner ble administrert
pr. os (p.o.) eller intraperitonealt (i.p.) til musene, mens
mediene ble administrert oralt til kontrollgruppene. Etter
35 15 minutters administrering av testforbindelsene, ble 12,5
mg/kg morfinhydroklorid injisert subkutan i hvert dyr.
Etter 15, 30 og 45 minutter etter administreringen av morfin-
hydroklorid ble hyper-muskeltonus i halen observert og de som

viste hyper-muskeltonus ble bedømt til å være positive i Straubs halereaksjon.

Antallet som viste Straubs halereaksjon i hver testgruppe ble sammenlignet med antallet i kontrollgruppen ved observasjonspunkt og analysert ved χ kvadrat kalibreringsmetoden for derved å bestemme den statistisk signifikante ($p < 0,05$) minste effektive dose.

Resultatene fra evalueringen er vist i det etterfølgende.

Tabell 7

Eks. nr.	i.p. (mg/kg)	p.o. (mg/kg)	Eks. nr.	i.p. (mg/kg)	p.o. (mg/kg)
9	10	—	168	—	10
22	—	>10	182	—	10
34	≤ 10	30	184	—	3
36	1	≤ 3	186	—	10
42	≤ 10	10	189	—	10
65	—	30	197	—	10
103	≤ 10	>30	204	3	3
106	10	>30	206	—	10
121	—	10	235	—	>10
125	1	3	248	≤ 10	30
133	0.3	≤ 0.3	250	10	30
137	—	1	277	<1	30
147	≤ 0.3	≤ 3	285	1	1
149	1	≤ 3	Cyklobenzaprin	10	—
151	—	3	Cyproheptadin	3	—
162	1	>10	Tizanidin	1	1
166	3	3	Baklofen	3	10

Som tabell 7 klart viser, har forbindelsene i henhold til oppfinnelsen utmerkede effekter med hensyn til å relaksere rigiditet in vivo.

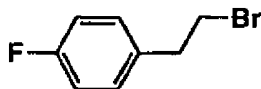
For videre å illustrere den foreliggende oppfinnelse mere detaljert, er de etterfølgende fremstillingseksempler og eksempler angitt. Eksempelene er nummerert henholdsvis 1-247, 255-276 og 283-397.

5

[Fremstillingseksempel]

Fremstillingseksempel 1: Syntese av 4-fluorfenetyl bromid

10



15

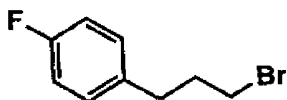
Trifenylfosfin (222 g) og N-bromsuccinimid (151 g) ble tilsatt til en oppløsning av 4-fluorfenetylalkohol (100 g) i metylenklorid (1 l) under avkjøling på is, etterfulgt av omrøring i 1 time. Etter konsentrering av den oppnådd oppløsning under redusert trykk ble de presipiterte krystaller avfiltrert og filtratet ble konsentrert til å gi tittelforbindelsen (133 g) som en fargeløs olje (utbytte: 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.14 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.98-7.03 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m).

25

Fremstillingseksempel 2: Syntese av 1-brom-3-(4-fluorfenyl)propan



30

Tionylklorid (6,8 ml) ble tilsatt dråpevis til etanol (20 ml) under avkjøling på is, etterfulgt av omrøring i 15 minutter. Deretter ble 3-(4-fluorfenyl)propionsyre (2,853 g) tilsatt til den oppnådde oppløsning som deretter ble omrørt ved romtemperatur i 11 timer og konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med etylacetat (500 ml), vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og saltoppløsning (en mettet vandig oppløsning av natriumklorid), tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter konsentrert

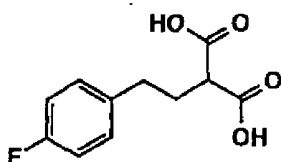
under redusert trykk til å gi en fargeløs olje (3,456 g).
 Produktet ble oppløst i tetrahydrofuran (90 ml) og litium-
 aluminiumhydrid (0,863 g) ble tilsatt til oppløsningen under
 avkjøling på is. Etter omrøring av blandingen i 1 time, ble
 5 vann (0,9 ml), en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd
 (0,9 ml) og ytterligere vann (2,7 ml) tilsatt dertil. Det
 oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet ble
 konsentrert under redusert trykk til å gi en blekgul olje
 (2,577 g). Denne olje ble behandlet som i eksempel 1 til å
 10 gi tittelforbindelsen (2,354 g) i form av en gul olje
 (utbytte: 63,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 2.14(2H, tt, $J=6.6, 7.0\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),
 15 3.38(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.98(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16(2H, m).

Fremstillingseksempel 3: Syntese av 1-brom-4-(4-fluor-
 fenyl)butan.

20 (3-1) 3-(4-fluorfenyl)propyl-1,1-dikarboksylsyre



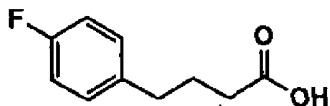
25 Natrium (0,7 g) ble oppløst i etanol (17,5 ml) og dietyl-
 malonat (9,1 ml) og 4-fluorfenetyl bromid (4,1 g) ble tilsatt
 dertil. Den oppnådde blanding ble deretter oppvarmet med
 30 tilbakeløp i 2,5 timer og ble avkjølt. Deretter ble bland-
 ingen fortynnet med etylacetat (500 ml), vasket med en salt-
 oppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsen-
 trert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etanol
 (10 ml) etterfulgt av tilsetning av kaliumhydroksyd (10,2 g)
 35 oppløst i vann (10 ml). Den oppnådde blanding ble omrørt ved
 80°C i 3 timer. Etter avkjøling ble blandingen surgjort med
 saltsyre, og dietyleter ble tilsatt dertil. Det organiske
 lag ble separert og vasket med saltoppløsning, og tørket over
 vannfritt magnesiumsulfat. Det ble deretter konsentrert

under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (6,938 g) som en blekgul olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.25(2H, dt, $J=7.6\text{Hz}$), 2.70(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
3.42(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.97(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12(2H, m).

(3-2) 4-(4-fluorfenyl)smørsyre

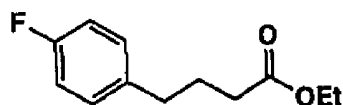


Den ovennevnte 3-(4-fluorfenyl)propyl-1,1-dikarboksylsyre
(6,938 g) ble omrørt ved 180°C i 40 minutter til å gi tittel-
forbindelsen (4,877 g) som en brun olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.94(2H, m), 2.37(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.65(2H, t,
 $J=7.6\text{Hz}$), 6.97(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15(2H, m).

(3-3) etyl 4-(4-fluorfenyl)butyrat

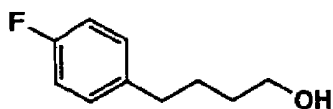


Under avkjøling på is ble tionylklorid (6,8 ml) dryppet inn i
etanol (20 ml) og den oppnådde oppløsning ble omrørt ved rom-
temperatur i 11 timer og konsentrert under redusert trykk.

Deretter ble blandingen fortynnet med etylacetat (500 ml),
vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat
og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsen-
trert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen
(7,178 g) som en brun olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.34(3H, dt, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$), 1.93(2H, m), 2.31(2H,
dt, $J=0, 7.2\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.12(2H, dq, $J=2.0,$
 7.0Hz), 6.97(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13(2H, m).

(3-4) 4-(4-fluorfenyl)butan-1-ol

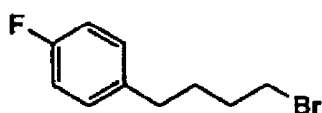
5

Det ovennevnte etyl 4-(4-fluorfenyl)butyrat (7,178 g) ble
 oppløst i tetrahydrofuran (120 ml) og deretter ble aluminium-
 litiumhydrid (1,55 g) tilsatt dertil under av avkjøling på is
 10 etterfulgt av omrøring i 1 time. Etter tilsetning av vann
 (1,5 ml), en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd
 (1,5 ml) og ytterligere vann, (4,5 ml) ble det resulterende
 presipitat avfiltret og filtratet ble konsentrert under
 redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (3,890 g) som en
 15 brun olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.58-1.71 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.0Hz), 3.66 (2H,
 dt, J=2.8, 6.4Hz), 6.96 (2H, t, J=8.8Hz), 7.13 (2H, m).

20

(3-5) 1-brom 4-(4-fluorfenyl)butan

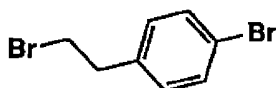
25

Det ovennevnte 4-(4-fluorfenyl)butan-1-ol (7,178 g) ble
 behandlet som i det ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å
 gi tittelforbindelsen (4,250 g) som en gul olje (utbytte:
 30 91,9%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.75 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.6Hz),
 3.42 (2H, t, J=7.0Hz), 6.97 (2H, t, J=8.8Hz), 7.13 (2H, m).

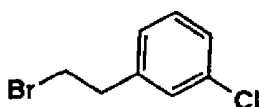
35

Fremstillingseksempel 4: Syntese av 4-bromfenetylbromid

4-bromfenetylalkohol (1,3 ml) ble behandlet som i fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (2,345 g) som en blekgul olje (utbytte: 88,8%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

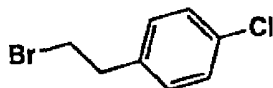
δ(ppm) 3.12 (2H, t, J=7.4Hz), 3.54 (2H, t, J=7.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz).

Fremstillingseksempel 5: Syntese av 3-klorfenetylbromid

3-klorfenetylalkohol (1,0 ml) ble behandlet som i fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (1,417 g) som en blekgul olje (utbytte: 64,6%).

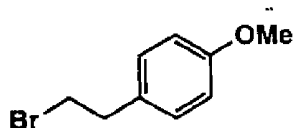
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.14 (2H, t, J=8.6Hz), 3.56 (2H, t, J=8.6Hz), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.45 (2H, m).

Fremstillingseksempel 6: Syntese av 4-klorfenetylbromid

4-klorfenetylalkohol (5 ml) ble behandlet som i fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (2,639 g) som en blekgul olje (utbytte: 32,6%).

(ingen NMR)

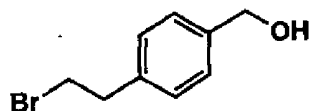
Fremstillingseksempel 7: Syntese av 4-metoksyfenetyl bromid

4-metoksyfenetylalkohol (0,61 g) ble behandlet som i fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,838 g) som en blekgul olje (utbytte: 97,4%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 3.10 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

15 Fremstillingseksempel 8: Syntese av 4-(2-brometyl)benzylalkohol



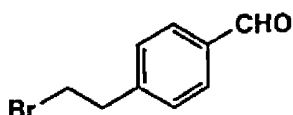
(2-brometyl)benzaldehyd (1,178 g) ble oppløst i etanol (20 ml). Etter tilsetning av natriumborhydrid (0,189 g) ble den oppnådde blanding omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat (200 ml), vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,439 g) som en blekgul olje (utbytte: 40,1%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 2.02 (1H, br-s), 3.16 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

35

Fremstillingseksempel 9: Syntese av 4-(2-brometyl)benzaldehyd

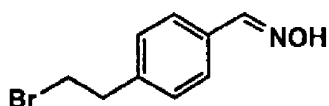


(2-brometyl)benzen (2,72 ml) ble oppløst i metylenklorid (20 ml). Deretter ble en 1,0 M oppløsning (40 ml) av titantetraklorid i metylenklorid og diklormetylmetyleter (2,72 ml) tilsatt påfølgende og dråpevis dertil mens reaksjonstemperaturen ble holdt ved -10°C eller lavere. Etter omrøring ved romtemperatur i 6 timer ble reaksjonsblandingen helt inn i is, ekstrahert med etylacetat, vasket påfølgende med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (5,408 g) som en brun olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.26(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.01(1H, s).

Fremstillingseksempel 10: Syntese av 4-(2-brometyl)benzaldoxim



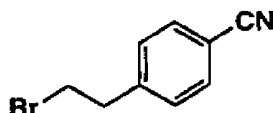
Ovennevnte 4-(2-brometyl)benzaldehyd (2,72 g) ble oppløst i metanol (80 ml). Etter tilsetning av vann (20 ml), hydroksylaminhydroklorid (1,53 g) og natriumacetattrihydrat (2,99 g) ble den oppnådde blanding oppvarmet med tilbaketilbake i 30 minutter. Blandingen ble deretter avkjølt og reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat (500 ml).

Det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (5,408 g) som en brun olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.18 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.13 (1H, s).

Fremstillingseksempel 11: Syntese av 4-cyanofenetylbromid

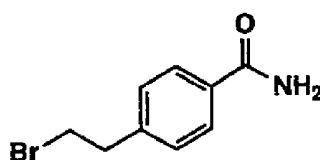


4-(2-brometyl)benzaldoksim (1,0 g) ble behandlet som i eksempel 20 til å gi tittelforbindelsen (0,977 g) som en brun olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.23 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 12: Syntese av 4-karbamoylfenetylbromid



4-cyanofenetylbromid (0,997 g) ble oppløst i svovelsyre (20 ml) og omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Blandingen ble deretter helt inn i is, dietyleter ble tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi

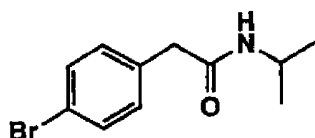
tittelforbindelsen (0,619 g) i form av fargeløse krystaller (utbytte: 62,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.23 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 13: Syntese av N-isopropyl-4-(2-brom-etyl)fenylacetamid

(13-1) N-isopropyl-4-bromfenylacetamid

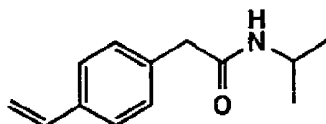


4-bromfenyleddiksyre (10 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (200 ml). Etter tilsetning av N,N-karbonyldiimidazol (7,54 g) dertil ble den resulterende blanding omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Deretter ble isopropylamin (3,96 ml) videre tilsatt og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer og deretter konsentrert under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat (500 ml) og en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat, det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi fargeløse krystaller (11,3 g) av tittelforbindelsen (utbytte: 94,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.08 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.06 (1H, m), 5.17 (1H, br-s), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(13-2) N-isopropyl-4-vinylfenylacetamid

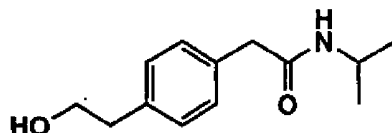


N-isopropyl-4-bromfenylacetamid (1,0 g) og vinyltributyltinn (1,4 ml) ble oppløst i toluen (12 ml). Etter tilsetning av tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,5 g) dertil, ble den oppnådde blanding oppvarmet med tilbakesløp i 4 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og fortynnet med etylacetat. Det oppnådde faststoff ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi fargeløse krystaller (0,578 g) av tittelforbindelsen (utbytte: 72,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 1.08(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.55(2H, s), 4.07(1H, m), 5.21(1H, br-s), 5.28(1H, dd, $J=0.8, 10.8\text{Hz}$), 5.76(1H, dd, $J=0.8, 17.6\text{Hz}$), 6.718(1H, dd, $J=10.8, 17.6\text{Hz}$), 7.21(2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(13-3) N-isopropyl-4-(2-hydroksyetyl)fenylacetamid

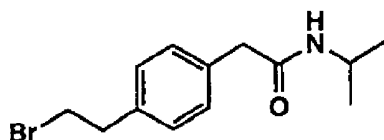


N-isopropyl-4-vinylfenylacetamid (0,378 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (4,4 ml). Under avkjøling på is ble en 1,0 M oppløsning (5,6 ml) av et boran/tetrahydrofurankompleks i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis dertil og den oppnådde blanding ble omrørt i 2 timer. Etter tilsetning av 5 N vandig oppløsning (3 ml) av natriumhydroksyd og en 30% vandig oppløsning (3 ml) av hydrogenperoksyd, ble blandingen omrørt i 10 timer. Deretter ble etylacetat og vann tilsatt dertil og blandingen ble fordelt mellom to væskelag. Det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-metanol-system) til å gi fargeløse krystaller (0,134 g) av tittelforbindelsen (utbytte: 32,6%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.08 (6H, dd, J=1.6, 6.8Hz), 2.87 (2H, t, J=6.6Hz),
 5 3.51 (2H, s), 3.87 (2H, t, J=6.6Hz), 4.07 (1H, m), 5.26 (1H, br-s),
 7.19 (2H, J=8.6Hz), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz).

(13-4) N-isopropyl-4-(2-brometyl)fenylacetamid

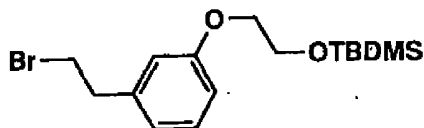


N-isopropyl-4-(2-hydroksyetyl)fenylacetamid (0,134 g) ble
 behandlet som i fremstillingseksempel 1 til å gi fargeløse
 krystaller (0,029 g) av tittelforbindelsen (utbytte: 16,9%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.08 (6H, d, J=6.4Hz), 3.16 (2H, t, J=7.4Hz), 3.15 (2H,
 s), 3.57 (2H, t, J=7.4Hz), 4.06 (1H, m), 5.20 (1H, br-s), 7.21 (4H,
 s).

Fremstillingseksempel 14 Syntese av 3-[2-(t-butyl)dimetyl-
 silyloksyetoksy]fenetyl bromid



[hvor TBDMS betyr (t-butyl)dimetylsilyl].

35 3-hydroksyfenetylalkohol (1,5 g) og 1-brom-2-(t-butyl)-
 dimetylsilyloksyetan (3,4 g) ble behandlet som i eksempel 35
 til å gi en blekgul olje. Dette produkt ble deretter
 behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi

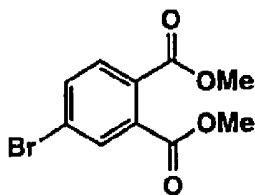
tittelforbindelsen (1,996 g) som en blekgul olje (utbytte: 55,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.11 (6H, s), 0.92 (9H, s), 3.13 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
3.56 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, m), 4.04 (2H, m), 6.78 (3H, m),
7.21 (1H, m).

Fremstillingseksempel 15: Syntese av 1,2-dihydroksymetyl-4-brombenzen

(15-1) Dimetyl 4-bromftalat

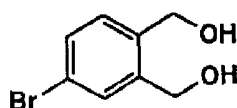


Metanol (500 ml) ble tilsatt til 4-bromftalsyreanhydrid (50,25 g). Videre ble klorsulfonsyre (1 ml) tilsatt dertil. Den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakeløp over natten og deretter konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etyl-acetat-system) til å gi tittelforbindelsen (39,98 g) som en fargeløs olje (utbytte: 66,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.63 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(15-2) 1,2-dihydroksymetyl-4-brombenzen



Litiumaluminiumhydrid (8,77 g) ble suspendert i tetrahydrofuran (400 ml) og den oppnådde suspensjon ble omrørt under avkjøling på is. Til den oppnådde suspensjon ble det

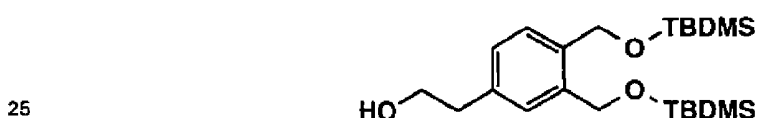
dråpevis tilsatt en oppløsning av dimetyl 4-bromftalat (39,98 g) i tetrahydrofuran (100 ml). Etter omrøring i ytterligere 30 minutter ble vann (8,8 ml), en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (8,8 ml) og ytterligere vann
 5 (26,4 ml) påfølgende tilsatt dertil. Den oppnådde blanding ble fortynnet med etylacetat og uoppløselig substans ble avfiltrert etterfulgt av konsentrering under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/-etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (13,7 g) som
 10 et fargeløst pulver (utbytte: 43,1%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.18(1H, br-t), 3.27(1H, br-t), 4.63-4.65(2H, m),
 7.20(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.49(1H, d,
 15 J=2.0Hz).

Fremstillingseksempel 16: Syntese av 3,4-di[(t-butyl)-dimetylsilyloksymetyl]fenetyl bromid

20 (16-1) 3,4-di[(t-butyl)dimetylsilyloksymetyl]fenetylalkohol



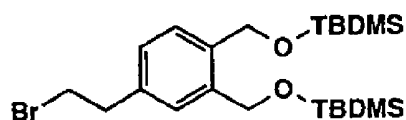
1,2-dihydroksymetyl-4-brombenzen (3,110 g) ble behandlet som rapportert i J. Am. Chem. Soc., 6190 (1972) til å gi en fargeløs olje (6,000 g). Dette produkt ble oppløst i tetrahydrofuran (56 ml) og en oppløsning (4,2 ml) av n-butyllitium i n-heksan og etylenoksyd (1,36 ml) ble påfølgende tilsatt dertil i en nitrogenatmosfære ved -78°C etterfulgt av omrøring i 3 timer. Etter tilsetning av vann og dietyleter for å separere lagene, ble det organiske lag vasket med en
 35 saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (2,214 g) som en fargeløs olje (utbytte: 37,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.11(6H, s), 0.95(9H, s), 2.87(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
3.85(2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.72(2H, s), 4.74(2H, s), 7.11(1H, dd,
5 $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

(16-2) 3,4-di[(t-butyl)dimetylsilyloksymetyl]fenetyl bromid

10



Pyridin (0,16 ml) ble tilsatt til 3,4-dihydroksymetylphenetyl-
alkohol (0,41 g) og den oppnådde blanding ble behandlet som i
15 ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbind-
elsen (0,421 g) som en fargeløs olje (utbytte: 88,9%).

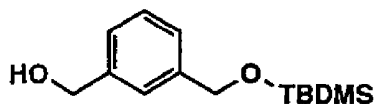
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.11(6H, s), 0.95(9H, s), 3.16(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$),
3.56(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.71(2H, s), 4.74(2H, s), 7.10(1H, dd,
20 $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

25 Fremstillingseksempel 17: Syntese av 3-(t-butyl)dimetyl-
silyloksymetylphenetyl bromid

(17-1) 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylbenzylalkohol

30



1,3-benzendimetanol (10 g) ble oppløst i tetrahydrofuran
(210 ml). Under avkjøling på is ble natriumhydrid (1,16 g)
tilsatt dertil. Deretter ble (t-butyl)dimetylklorsilan
35 (4,36 g) oppløst i tetrahydrofuran (40 ml) tilsatt dråpevis
dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur
i 3 timer. Etter tilsetning av vann ble den resulterende
blanding konsentrert under redusert trykk. Etter tilsetning
av etylacetat (200 ml) til resten, ble det organiske lag

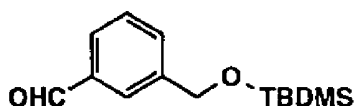
vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnes-
iumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble
renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-
system) til å gi tittelforbindelsen (2,108 g) som en fargeløs
5 olje (utbytte: 29,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.57 (1H, br-s), 4.70 (2H,
s), 4.75 (2H, s), 7.23-7.35 (4H, m).

10

(17-2) 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylbenzaldehyd



15

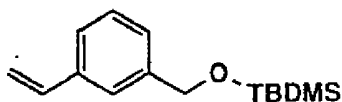
Dimetylsulfoksyd (1,43 ml) ble oppløst i metylenklorid
(31 ml). I en nitrogenatmosfære ble oksalyklorid (0,88 ml)
tilsatt dråpevis dertil ved -78°C og den oppnådde blanding
ble omrørt i 30 minutter. Etter påfølgende tilsetning dertil
20 av 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylbenzylalkohol (2,108 g)
oppløst i metylenklorid (10 ml) og diisopropyletylamin
(4,4 ml), ble den oppnådde blanding omrørt ved romtemperatur
i 1 time. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under
reduisert trykk og renset ved silikagelkolonnekromatografi
25 (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen
(2,132 g) som en fargeløs olje (utbytte: 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.81 (2H, s), 7.50 (1H, t,
30 $J=7.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.83 (1H,
s), 10.02 (1H, s).

(17-3) 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylstyren

35

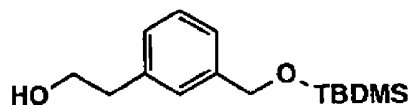


Metyltrifenylfosfoniumbromid (3,16 g) ble suspendert i tetrahydrofuran (30 ml). Under avkjøling på is ble kalium t-butoksyd (0,99 g) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Deretter ble
 5 blandingen avkjølt på is igjen etterfulgt av tilsetning av 3-(t-butyl)dimetylsilyloksybenzaldehyd (2,132 g) oppløst i tetrahydrofuran (0,88 ml). Den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Etter tilsetning av vann og etylacetat ble lagene separert og det organiske lag vasket
 10 med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (1,930 g) som en gul olje (utbytte: 93,0%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.74 (2H, s), 5.24 (1H, dd, $J=1.2, 11.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=1.2, 17.6\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=11.2, 17.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.38 (1H, s).

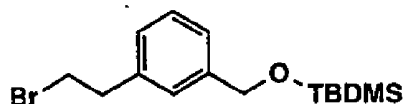
(17-4) 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylfenetylalkohol



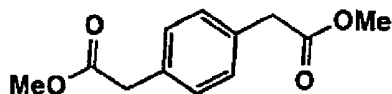
Ved å anvende en 0,5 M oppløsning av (9-boranbicyklo-[3.3.1]-nonan) i tetrahydrofuran, ble 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylstyren (0,5 g) behandlet som rapportert i J. Am. Chem. Soc., 7765 (1974) til å gi tittelforbindelsen (0,494 g) som
 30 en fargeløs olje (utbytte: 99,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.110 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.88 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.87 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 7.09-7.34 (4H, m).

(17-5) 3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylfenetylbromid

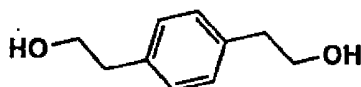
3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylfenetylalkohol (0,494 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,390 g) som en fargeløs olje (utbytte: 63,7%).

Fremstillingseksempel 18: Syntese av 4-[2-(t-butyl)dimetylsilyloksyetyl]fenetylbromid(18-1) Dimetyl 1,4-fenylendiacetat

Under avkjøling på is ble tionylklorid (6,6 ml) tilsatt dråpevis til metanol (26 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt i 15 minutter. Deretter ble 1,4-fenylendieddiksyre (5,0 g) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 35 timer og deretter konsentrert under redusert trykk. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat (500 ml), vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og en saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.61(4H, s), 3.69(6H, s), 7.25(4H, d, J=6.4Hz).

(18-2) 1,4-benzendietanol

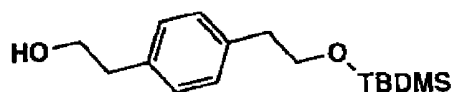
Alt dimetyl 1,4-fenylendiacetat syntetisert i fremstillingseksempel 18-1 ble oppløst i tetrahydrofuran (100 ml).

Under avkjøling på is ble litiumaluminiumhydrid (2,44 g) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble den avkjølt på is og vann (2,5 ml), en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (2,5 ml) og ytterligere vann (7,5 ml) tilsatt dertil. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (4,555 g) som fargeløse krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.40 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.85 (4H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.86 (4H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 7.19 (4H, s).

(18-3) 4-[2-(t-butyl)dimetylsilyloksyetyl]fenetylalkohol

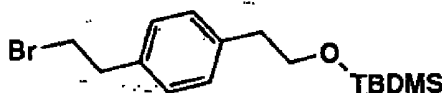


1,4-benzendietanol (4,555 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 17-1 til å gi tittelforbindelsen (0,869 g) i form av en fargeløs olje (utbytte: 30,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

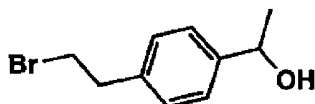
$\delta(\text{ppm})$ -0.01 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.80 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.79 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.84 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 7.15 (4H, s).

(18-4) 4-[2-(t-butyl)dimetylsilyloksyetyl]fenetylbromid



4-[2-(t-butyl)dimetylsilyloksyetyl]fenetylalkohol (0,869 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,700 g) i form av en fargeløs olje (utbytte: 65,8%).

Fremstillingseksempel 19: Syntese av 4-(1-hydroksyetyl)-fenetylbromid



5

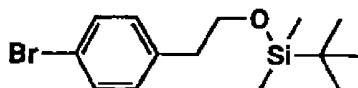
4-(2-brometyl)benzaldehyd (3,245 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (60 ml). Under avkjøling på is ble en 3 M oppløsning (4,9 ml) metylmagnesiumbromid i dietyleter tilsatt dråpevis
 10 dertil og den oppnådde blanding ble omrørt i 1,5 timer. Etter tilsetning av vann og etylacetat, ble lagene separert og det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble deretter rensset ved silikagelkolonne-
 15 kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittel-forbindelsen (2,745 g) som en brun olje (utbytte: 83,8%).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.49 (3H, d, J=6.4Hz), 1.81 (1H, br-s), 3.16 (2H, t, J=7.6Hz), 3.57 (2H, t, J=7.6Hz), 4.89 (1H, q, J=6.4Hz), 7.20 (2H, d), 7.33 (2H, d).

Fremstillingseksempel 20: Syntese av 4-metansulfonylfenetyl-bromid

25

(20-1) 4-(2-t-butyl-dimetylsiloksyetyl)-1-brombenzen



30

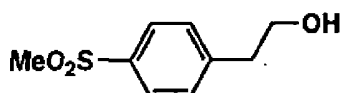
En oppløsning av 4-bromfenetylalkohol (10 g), imidazol (4,0 g) og (t-butyl)dimetylsilylchlorid (9,0 g) i dimetylformamid (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer.
 35 Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk. Etter tilsetning av vann og etylacetat ble lagene separert og det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble resten rensset ved

silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (13,9 g) som en fargeløs olje (utbytte: 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ -0.02 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.79 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

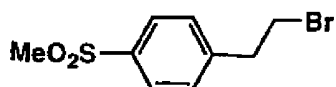
(20-2) 4-metansulfonylfenetylalkohol



En 2,5 M oppløsning (7,6 ml) av (n-butyllitium) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 4-[2-(t-butyl)dimetylsilyloksyetyl]-1-brombenzen (5,0 g) i tetrahydrofuran (50 ml) i løpet av 10 minutter. Etter 10 minutter ble en mettet oppløsning av svoveldioksyd i tetrahydrofuran (200 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsoppløsningen under redusert trykk, ble dimetylformamid (100 ml) og metyljodid (2,7 g) tilsatt til den oppnådde rest etterfulgt av omrøring ved 50°C i 6 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt tetrahydrofuran og tetrabutylammoniumfluorid etterfulgt av omrøring ved 0°C i 2 timer. Etter tilsetning av vann og etylacetat til reaksjonsoppløsningen, ble lagene separert og det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) til å gi tittelforbindelsen (1,9 g) som en fargeløs olje (utbytte: 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

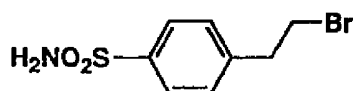
$\delta(\text{ppm})$ 1.45 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

(20-3) 4-metansulfonylfenetyl bromid

5 4-metansulfonylfenetylalkohol (1,9 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (1,9 g) som en fargeløs olje (utbytte: 76%).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

10 δ(ppm) 3.05(3H, s), 3.27(2H, t, J=7Hz), 3.61(2H, t, J=7Hz), 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.90(2H, d, J=8Hz).

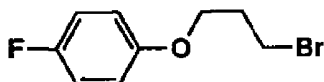
15 Fremstillingseksempel 21: Syntese av 4-sulfamoylfenetyl bromid



20 Under avkjøling på is ble fenetyl bromid (5,0 g) tilsatt dråpevis til klorsulfonsyre (15 ml) etterfulgt av omrøring i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med isvann og etylacetat og lagene ble separert. Deretter ble det organiske lag vasket med en saltoppløsning. Deretter ble vandig
 25 ammoniakk (10 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt i 1 time. Det organiske lag ble vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. De krystallinske presipitater ble vasket med isopropyleter og lufttørket til å gi tittel-
 30 forbindelsen (1,4 g) som hvite krystaller (utbytte: 22%).
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 3.20(2H, t, J=7Hz), 3.31(2H, br-s), 3.77(2H, t, J=7Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=8Hz).

35 Fremstillingseksempel 22: Syntese av 1-brom-3-(4-fluorfenoksy)propan

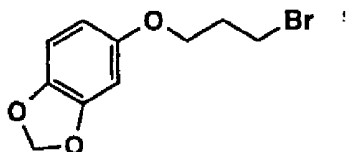


En blanding av 4-fluorfenol (11 g), 1,3-dibrompropan (61 g), natriumhydroksyd (8,9 g), tetra-n-butylammoniumbromid (6,0 g), metylenklorid (200 ml) og vann (200 ml) ble kraftig omrørt ved romtemperatur over natten. Etter separering av det organiske lag ble dette vasket med en saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble deretter renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/isopropyl-eter-system) til å gi tittelforbindelsen (16,5 g) som en fargeløs olje (utbytte: 71%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.24-2.36(2H, m), 3.60(2H, t, J=7Hz), 4.08(2H, t, J=7Hz), 6.80-6.89(2H, m), 6.93-7.00(2H, m).

Fremstillingseksempel 23: Syntese av 3-brompropoksy-1,2-metylendioksybenzen



20

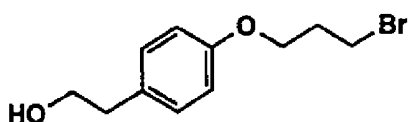
3,4-metylendioksyfenol (4,144 g) ble oppløst i N,N-dimetylformamid (40 ml). Under avkjøling på is ble 60% natriumhydrid (1,2 g) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt. Etter 1 time ble 1,3-dibrompropan (9,1 ml) tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vann og lagene ble separert. Deretter ble det organiske lag vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi tittel-forbindelsen (1,341 g) som et fargeløst faststoff (utbytte: 17%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

35

δ(ppm) 2.25-2.32(2H, m), 3.59(2H, t, J=6.4Hz), 4.03(2H, t, J=5.8Hz), 5.92(2H, s), 6.33(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 6.49(1H, d, J=2.4Hz), 6.71(1H, d, J=8.8Hz).

Fremstillingseksempel 24 Syntese av 4-(3-brompropoksy)-
fenetylalkohol

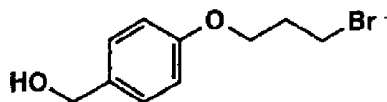


4-hydroksyfenetylalkohol (4,145 g), 1,3-dibrompropan (9,1 ml) og tetrabutylammoniumbromid (967 mg) ble tilsatt til metylen-
 10 klorid (100 ml) og en oppløsning av natriumhydroksyd (2,4 g) i vann (100 ml) og den oppnådde blanding ble kraftig omrørt ved romtemperatur over natten. Metylenkloridlaget ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekroma-
 15 tografi (etylacetat/heksan-system) til å gi tittelforbindelsen (1,005 g) som et fargeløst faststoff (utbytte: 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.31(2H, qui, $J=6\text{Hz}$), 2.81(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 25 Syntese av 4-(3-brompropoksy)-
 25 benzylalkohol



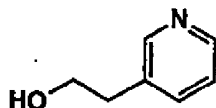
30 4-hydroksybenzylalkohol (3,724 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 24 til å gi tittelforbindelsen (314 mg) som et blekgult faststoff (utbytte 4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

35 $\delta(\text{ppm})$ 2.31(2H, qui, $J=6.3\text{Hz}$), 3.30(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.60(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.90(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 26: Syntese av 3-(2-brometyl)pyridin(26-1) 3-pyridyletanol

5



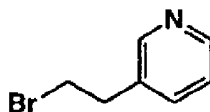
Etyl 3-pyridylacetat (2,0 ml) ble oppløst i tetrahydrofuran (66 ml). Under avkjøling på is ble litiumaluminiumhydrid
 10 (0,5 g) tilsatt dertil etterfulgt av omrøring i 30 minutter. Etter tilsetning av vann (0,5 ml), en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (0,5 ml) og ytterligere vann (1,5 ml), ble det resulterende presipitat avfiltrert og vasket med etylacetat. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk
 15 til å gi tittelforbindelsen (1,636 g) som en blekgul olje (1,636 g) (utbytte: kvantitativt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.84 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.20 (1H,
 20 m), 7.57 (1H, m), 8.36 (2H, m).

(26-2) 3-(2-brometyl)pyridin

25



3-pyridyletanol (0,4 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1. Den flytende reaksjonsblanding ble revers-ekstrahert med 1 N saltsyre og deretter gjort basisk
 30 med en vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Deretter ble blandingen ekstrahert med kloroform, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (0,481 g) som en brun olje (utbytte: 79,5%).

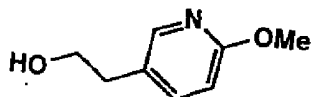
35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.18 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.58 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, m), 7.55 (1H, dt, $J=1.6, 7.2\text{Hz}$), 7.67 (1H, ddd, $J=1.6, 7.2, 10.8\text{Hz}$), 8.51 (1H, m).

Fremstillingseksempel 27: Syntese av 1-brom-2-(2-metoksy-
pyridin-5-yl)etan

(27-1) 2-(2-metoksy-pyridin-5-yl)etanol

5



5-brom-2-metoksy-pyridin (2,628 g) syntetisert som rapportert
 10 i Tetrahedron, 1373 (1985) ble oppløst i dietyleter (40 ml)
 og deretter behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel
 16-1 til å gi tittelforbindelsen (1,342 g) som en blekgul
 olje (utbytte: 62,7%).

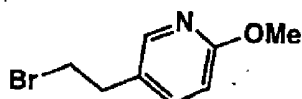
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

15

δ(ppm) 2.79(2H, t, J=6.4Hz), 3.82(2H, br-t), 3.91(3H, s),
 6.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.01(1H, d,
 J=2.4Hz).

20

(27-2) 1-brom-2-(2-metoksy-pyridin-5-yl)etan



25

2-(2-metoksy-pyridin-5-yl)etanol (1,342 g) ble behandlet som i
 ovennevnte fremstillingseksempel 1. Etter endt reaksjon ble
 en revers ekstraksjonsmetode gjennomført til å gi tittelfor-
 bindelsen (1,221 g) som en brun olje (utbytte 64,5%).

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

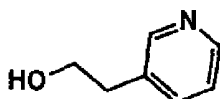
δ(ppm) 3.09(2H, t, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.4Hz), 3.93(3H,
 s), 6.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.02(1H,
 d, J=2.4Hz).

35

Fremstillingseksempel 28: Syntese av 1-brom-2-(2-cyano-pyridin-5-yl)etan

(28-1) 2-(3-pyridyl)etanol

5

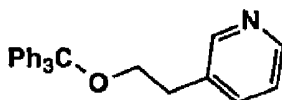


3-pyridyleddiksyrehydroklorid (25 g) ble behandlet påfølgende som i ovennevnte fremstillingseksempler 3-3 og 3-4 til å gi tittelforbindelsen (16,938 g) som en gul olje (utbytte: 95,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.86(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.88(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{Hz}$), 7.527(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.42(1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(28-2) 2-(3-pyridyl)-1-trifenylmetyloksyetan



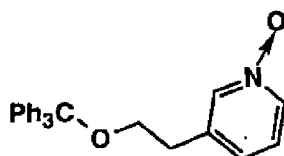
2-(3-pyridyl)etanol (5,0 g) ble behandlet som rapportert i Tetrahedron Lett., 579 (1986) til å gi tittelforbindelsen (10,096 g) som en gul olje (utbytte: 68,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.86(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.32(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.08-7.38(16H, m), 7.53(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.46(2H, m).

(28-3) 3-(2-trifenylmetyloksyetyl)pyridin-N-oksyd

35



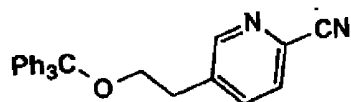
2-(3-pyridyl)-1-triphenylmetyloksyetan (10,096 g) ble behandlet som rapportert i Tetrahedron Lett., 1475 (1986) til

å gi tittelforbindelsen (11,201 g) som en gul olje (utbytte: kvantitativt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 2.86(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.32(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
7.08-7.38(16H, m), 7.53(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.46(2H, m).

(28-4) 2-(2-cyanopyridin-5-yl)-1-trifenylmetyloksyetan

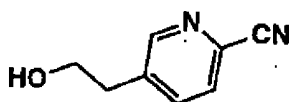


2-cyano-5-(2-trifenylmetyloksyetyl)pyridin-N-oksyd (8,0 g) og trimetylsilylcyanid (11,2 ml) ble behandlet som rapportert i Synthesis, 314 (1983) til å gi tittelforbindelsen (2,831 g) som en blekgul olje (utbytte: 30,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 2.91(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.38(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$),
7.20-7.35(16H, m), 7.60(2H, m), 8.55(1H, s).

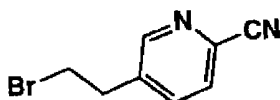
(28-5) 2-(2-cyanopyridin-5-yl)etanol



2-(2-cyanopyridin-5-yl)-1-trifenylmetyloksyetan (2,631 g) og maursyre (38,0 ml) ble behandlet som rapportert i Tetrahedron Lett., 579 (1986) til å gi tittelforbindelsen (0,455 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 45,7%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 2.95(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.94(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.61(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

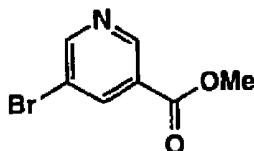
(28-6) 1-brom-2-(2-cyanopyridin-5-yl)etan

2-(2-cyanopyridin-5-yl)etanol (0,423 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,406 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 67,3%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.30(2H, t, J=6.8Hz), 3.94(2H, t, J=6.8Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.78(1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.62(1H, d, J=2.4Hz).

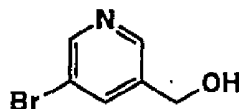
Fremstillingseksempel 29: Syntese av 5-(2-brometyl)-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin

(29-1) Metyl 5-bromnikotinat

5-bromnikotinsyre (10 g) og metanol ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 3-3 til å gi tittelforbindelsen (10,052 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 94,0%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.97(3H, s), 8.44(1H, dd, J=1.6, 2.4Hz), 8.85(1H, d, J=2.4Hz), 9.13(1H, d, J=1.6Hz).

(29-2) 5-brom-3-hydroksymetylpyridin

Metyl 5-bromnikotinat (5,0 g) og metanol ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 3-4 til å gi tittelforbindelsen (3,410 g) som en gul olje (utbytte: 78,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.50(1H, m), 3.97(2H, s), 7.90(1H, s), 8.48(1H, s),

5 8.58(1H, s).

(29-3) 5-brom-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin



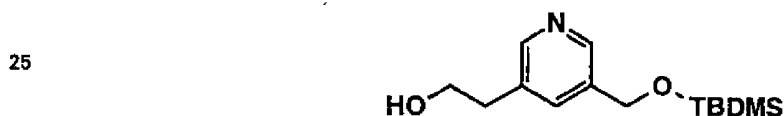
5-brom-3-hydroksymetylpyridin (3,41 g), imidazol (13,33 g),
t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin (13,57 g) og N,N-dimetylformamid
(63 ml) ble behandlet som rapportert i J. Am. Chem. Soc.,
15 6190 (1972) til å gi tittelforbindelsen (5,605 g) som en gul
olje (utbytte: kvantitativt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.12(6H, s), 0.95(9H, s), 4.74(2H, s), 7.81(1H, s),

20 8.47(1H, s), 8.56(1H, s).

(29-4) 5-(2-hydroksyetyl)-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin



5-brom-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin (3,41 g), og
dietyleter anvendt som et løsningsmiddel ble behandlet som i
30 ovennevnte fremstillingseksempel 16-1 til å gi tittelforbind-
elsen (0,827 g) som en brun olje (utbytte: 26,0%).

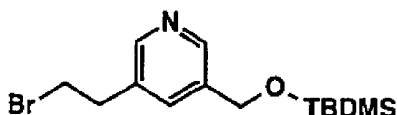
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.12(6H, s), 0.95(9H, s), 1.61(1H, m), 2.88(2H, t,

35 J=6.4Hz), 3.89(2H, q, J=6.4Hz), 4.75(2H, s), 7.54(1H, s),

8.38(1H, s), 8.43(1H, s).

(29-5) 5-(2-brometyl)-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin

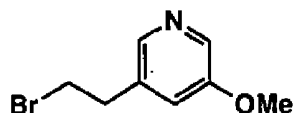


5-(2-hydroksyetyl)-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin (0,4 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,248 g) som en gul olje (utbytte: 50,0%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 0.12(6H, s), 0.95(9H, s), 3.18(2H, t, J=7.2Hz), 3.57(2H, t, J=7.2Hz), 4.76(2H, s), 7.53(1H, s), 8.38(1H, d, J=2.0Hz), 8.46(1H, d, J=2.0Hz).

Fremstillingseksempel 30: Syntese av 5-(2-brometyl)-3-metoksy-pyridin



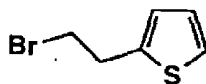
Metoksymetyltrifenylfosfoniumklorid (3,0 g) ble suspendert i tetrahydrofuran (10 ml). Under avkjøling på is ble kalium t-butoksyd (0,98 g) tilsatt dertil etterfulgt av omrøring i 15 minutter. Deretter ble 5-metoksy-3-pyridinkarboksyaldehyd (0,4 g) syntetisert som rapportert i Heterocykles, 2159 (1987) og oppløst i tetrahydrofuran (5 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter tilsetning av vann og etylacetat dertil ble lagene separert og det organiske lag vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonne-kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi en gul olje (0,364 g). Dette produkt ble oppløst i 1 N saltsyre (44 ml) og omrørt ved 60°C i 3 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingens gjort basisk med en vandig oppløsning av natriumhydroksyd, ekstrahert med kloroform, vasket med en

saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi en gul olje (0,220 g). Dette produkt ble oppløst i etanol (7,2 ml) og natriumtetrahydroborat (0,054 g) ble tilsatt dertil under
 5 avkjøling på is. Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble den resulterende blanding fortynnet med etylacetat, vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi en blekgul olje (0,188 g). Dette produkt ble behandlet som i
 10 ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,181 g) som en brun olje (utbytte: 28,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.16(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 7.08(1H, s), 8.10(1H, s), 8.21(1H, s).

Fremstillingseksempel 31: Syntese av 2-(2-brometyl)tiofen

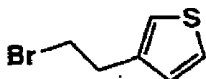


20 2-tienyletanol (0,44 ml) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,490 g) som en fargeløs olje (utbytte: 64,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

25 $\delta(\text{ppm})$ 3.38(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=1.2, 4.2\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 32: Syntese av 3-(2-brometyl)tiofen



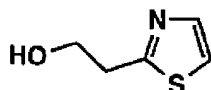
30 3-tienyletanol (0,45 ml) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,389 g) som en blekgul olje (utbytte: 59,9%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.21(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 7.29(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 33: Syntese av 2-(2-brometyl)thiazol(33-1) 2-(2-hydroksyetyl)thiazol

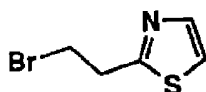
5



Thiazol (5,0 g) ble oppløst i dietyleter (150 ml) og behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 16-1 til å gi tittelforbindelsen (1,173 g) som en brun olje (utbytte: 15,5%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.24(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.02(2H, m), 7.23(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$).

15 (33-2) 2-(2-brometyl)thiazol

20 2-(2-hydroksyetyl)thiazol (1,173 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (0,362 g) som en blekgul olje (utbytte: 24,9%).

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

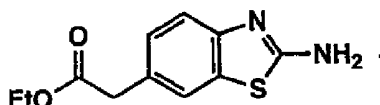
25 $\delta(\text{ppm})$ 3.57(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 34: Syntese av 6-(2-brometyl)benzothiazol

30

(34-1) 2-amino-6-etoksykarbonylmetylbenzothiazol

35



Etyl 4-aminofenylacetat (18 g) ble oppløst i eddiksyre (120 ml) og etyltiocyanat (29,3 g) ble tilsatt dertil. Under avkjøling på is ble brom (6,2 ml) dråpevis tilsatt dertil i

løpet av 45 minutter mens reaksjonstemperaturen ble holdt på omtrent 10°C. Etter endt tilsetning ble den resulterende blanding omrørt ved romtemperatur i 1,5 time og deretter ved 80°C i omtrent 2 timer inntil reaksjonen var fullstendig.

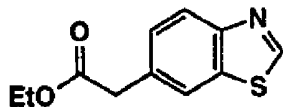
- 5 Deretter ble reaksjonsblandingen helt inn i isvann, gjort basisk med en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd, ekstrahert med kloroform, vasket med vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (22,23 g) som oransje
10 krystaller (utbytte: 93,66%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

- δ(ppm) 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 3.65(2H, s), 4.16(2H, q, J=7.2Hz), 5.31(2H, br-s), 7.22(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.48(1H,
15 d, J=8.4Hz), 7.53(1H, d, J=2.0Hz).

(34-2) etyl (6-benzotiazolyl)acetat

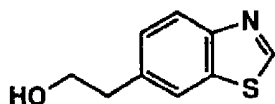
20



- 2-amino-6-etoksykarbonylmetylbenzotiazol (2,0 g) ble oppløst i N,N-dimetylformamid (17 ml) og isoamylnitritt (2,3 ml) ble
25 tilsatt dråpevis til oppløsningen ved 65°C. Deretter ble den oppnådde blanding omrørt i 15 minutter. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i isvann, ekstrahert med etylacetat, vasket med en saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk.
30 Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/-etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (1,341 g) som et oransje olje (utbytte: 71,6%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

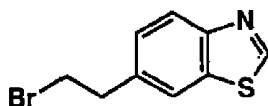
- 35 δ(ppm) 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 3.77(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.2Hz), 7.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.90(1H, s), 8.09(1H, d, J=8.4Hz), 8.97(1H, s).

(34-3) 6-(2-hydroksyetyl)benzotiazol

Etyl (6-benzotiazolyl)acetat (0,22 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 18-2 til å gi tittelforbindelsen (0,130 g) som en brun olje (utbytte: 72,5%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

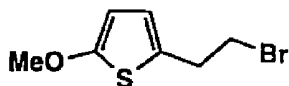
δ(ppm) 2.14(1H, m), 3.01(2H, t, J=6.4Hz), 3.93(2H, t, J=6.4Hz), 7.36(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.81(1H, d, J=1.6Hz), 8.02(1H, d, J=8.4Hz), 8.97(1H, s).

(34-4) 6-(2-brometyl)benzotiazol

6-(2-hydroksyetyl)benzotiazol (0,130 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1. Deretter ble reaksjonsblandingen renset direkte ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,080 g) som en gul olje (utbytte: 45,5%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.32(2H, t, J=7.6Hz), 3.64(2H, t, J=7.6Hz), 7.37(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.82(1H, d, J=1.6Hz), 8.09(1H, d, J=8.4Hz), 8.97(1H, s).

Fremstillingseksempel 35: Syntese av (5-metoksy-2-tienyl)-etyl bromid

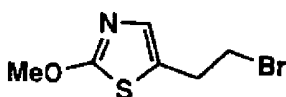
En 2,5 M oppløsning (23 ml) av n-butyllitium i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av

2-metoksytiofen (5,0 g) i eter (50 ml). Deretter ble den resulterende blanding oppvarmet til romtemperatur og omrørt. Etter 10 minutter ble etylenoksyd (2,5 g) tilsatt dråpevis dertil ved -78°C og deretter ble oppnådde blanding oppvarmet
 5 til romtemperatur og omrørt i 1 time. Etter tilsetning av en mettett vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat, ble lagene separert og det organiske lag vasket med en salt-oppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system).
 10 Det ble deretter fortynnet med metylenklorid (50 ml) og tri-fenylfosfin (4,0 g) og N-bromsuccinimid (2,7 g) ble tilsatt dertil under avkjøling på is etterfulgt av omrøring over natten. Etter konsentrering under redusert trykk ble de resulterende krystallinske presipitater avfiltrert og
 15 filtratet ble konsentrert til å gi tittelforbindelsen (1,7 g) som en brun olje (utbytte: 18%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.19(2H, t, J=7Hz), 3.51(2H, t, J=7Hz), 3.85(3H, s), 6.01(1H, d, J=4Hz), 6.47(1H, d, J=4Hz).

Fremstillingseksempel 36: Syntese av (2-metoksy-5-tiazolyl)-etyl bromid



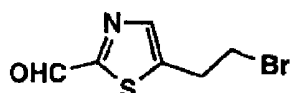
2-metoksytiazol (3,9 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 35 til å gi tittelforbindelsen (1,4 g) som
 30 en brun olje (utbytte: 19%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.20(2H, t, J=7Hz), 3.51(2H, t, J=7Hz), 4.03(3H, s), 6.89(1H, s).

35 Fremstillingseksempel 37: Syntese av (2-cyano-5-tiazolyl)-etyl bromid

(37-1) (2-formyl-5-tiazolyl)etyl bromid



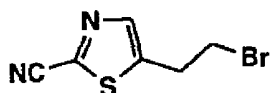
- 5 En oppløsning av 2-formylthiazol (5,0 g), trimetylglykol (6,7 g) og p-toluensulfonsyre (0,5 g) i toluen (100 ml) ble oppvarmet med tilbakeløp over natten. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat tilsatt til reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske lag ble
- 10 vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med eter (200 ml). Deretter ble en 2,5 M oppløsning (23 ml) av n-butyllitium i heksan tilsatt dråpevis ved -78°C dertil etterfulgt av oppvarming til romtemperatur og
- 15 omrøring. Etter 10 minutter ble etylenoksyd (2,5 g) tilsatt dråpevis dertil ved -78°C og deretter ble den resulterende blanding oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 time. Etter tilsetning av en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat dertil, ble lagene separert og det
- 20 organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system). Deretter ble laget fortynnet med metylenklorid (50 ml) og trifenyfosfin (3,9 g) og N-bromsuccinimid (2,7 g) ble tilsatt dertil under
- 25 avkjøling på is etterfulgt av omrøring over natten. Etter konsentrering under redusert trykk ble de resulterende krystallinske presipitater avfiltrert og filtratet ble konsentrert. Resten ble fortynnet med tetrahydrofuran (20 ml) og 2 N saltsyre (30 ml) ble tilsatt dertil. Etter
- 30 oppvarming med tilbakeløp i 1 dag, ble reaksjonsblandingen gjort basisk ved tilsetning av en vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Etter tilsetning av etylacetat, ble lagene separert og det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under
- 35 redusert trykk. Resten ble deretter renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (2,5 g) som en brun olje (utbytte: 26%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.40(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.78(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.94(1H,

s), 9.93 (1H, s).

(37-2) (2-cyano-5-tiazolyl)etyl bromid

5



En suspensjon av ovennevnte (2-formyl-5-tiazolyl)etyl bromid (2,5 g), hydroksylammoniumklorid (0,79 g) og vannfritt
 10 natriumacetat (1,87 g) i etanol (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 dag. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vann og deretter gjort basisk med en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd etterfulgt av separering av et organisk lag. Det organiske lag ble vasket med saltopp-
 15 løsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble resten fortynnet med metylenklorid (50 ml) etterfulgt av tilsetning av trietylamin (2,3 g). Deretter ble trifluormetansulfonsyreanhydrid (3,2 g) tilsatt dråpevis dertil ved -78°C og den oppnådde
 20 blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Etter tilsetning av en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og kloroform dertil ble lagene separert og det organiske lag ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved silika-gelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system til å gi
 25 tittelforbindelsen (0,2 g) som en brun olje (utbytte: 8,1%).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

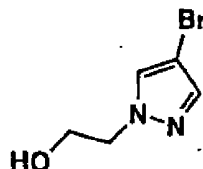
δ(ppm) 3.40 (2H, t, J=7Hz), 3.76 (2H, t, J=7Hz), 7.87 (1H, s).

30

Fremstillingseksempel 38: Syntese av 1-(2-brometyl)-4-brompyrazol

(38-1) 1-(2-hydroksyetyl)-4-brompyrazol

35

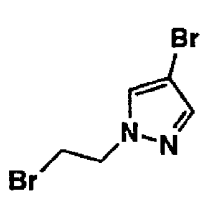


1-(2-benzyloksyetyl)-4-brompyrazol (1,078 g) ble oppløst i etanol (20 ml). Etter tilsetning av konsentrert saltsyre (15 ml) ble den resulterende blanding omrørt ved 80°C i 10 timer. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert under
 5 redusert trykk etterfulgt av tilsetning av en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat. Deretter ble den resulterende blanding ekstrahert med etylacetat og det organiske lag vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (525 mg) som
 10 en fargeløs olje (utbytte: 71%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.30(1H, br-s), 3.90(2H, t, J=5Hz), 4.15(2H, t, J=5Hz), 7.40(1H, s), 7.45(1H, s).

(38-2) 1-(2-brometyl)-4-brompyrazol

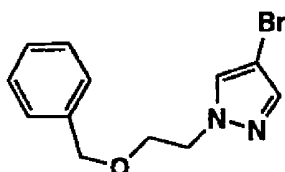


1-(2-hydroksyetyl)-4-brompyrazol (525 mg) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 1 til å gi tittelforbind-
 25 elsen (200 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 30%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.61(2H, t, J=6.2Hz), 4.62(2H, t, J=6.2Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s).

Fremstillingseksempel 39: Syntese av 1-(2-benzyloksyetyl)-4-brompyrazol



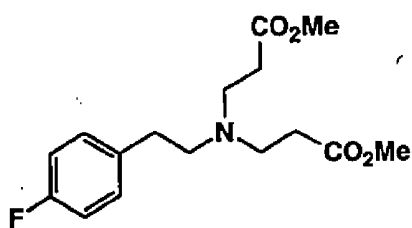
4-brompyrazol (2,205 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (20 ml). Under avkjøling på is ble 60% natriumhydrid (625 mg) tilsatt dertil etterfulgt av omrøring. Etter 30 minutter ble benzyl 2-brometyleter (3,872 g) oppnådd fra
 5 2-benzylloksyetanol på samme måte som i fremstillingseksempel 1 tilsatt dertil og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og vann og det organiske lag ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert
 10 under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (2,287 g) som en fargeløs olje (utbytte: 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.79(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.29(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.48(2H, s), 7.22-7.48(5H, m), 7.46(1H, s), 7.52(1H, s).

Fremstillingseksempel 40: Syntese av 1-[2-(4-fluorfenyl)-etyl]-3-metyl-4-piperidon

20 (40-1) Bis(metylpropionyl)-4-fluorfenetylamin

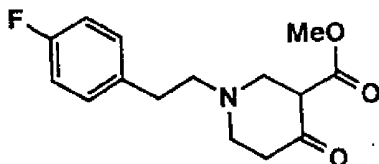


4-fluorfenetylamin (236,87 g) ble oppløst i metanol (360 ml) og avkjølt med is. Metylakrylat (260 ml) ble deretter tilsatt dråpevis dertil i løpet av 30 minutter etterfulgt av
 30 oppvarming med tilbakesløp i 10 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble tittelforbindelsen (527,04 g) oppnådd som en fargeløs olje (utbytte: 99,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

35 $\delta(\text{ppm})$ 2.43(4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62-2.83(4H, m), 2.83(4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.66(6H, s), 6.95(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12(2H, dd, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$).

(40-2) 1-fluorfenetyl-3-metoksykarbonyl-4-piperidon (natrium-salt)

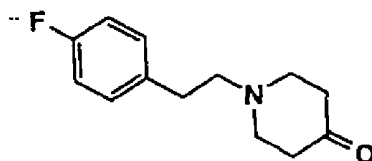


Under isavkjøling ble 60% natriumhydrid (75 g) suspendert i
 10 tolueen (1.400 ml) og oppvarmet til en reaksjonstemperatur på
 110°C. Deretter ble en del (30 ml) av en oppløsning av bis-
 (metylpropionyl)-4-fluorfenetylamin (263,52 g) i tolueen
 (100 ml) tilsatt dråpevis dertil. Deretter ble metanol
 (3,2 ml) tilsatt dråpevis til den resulterende blanding for å
 15 bevirke en liten gassutvikling og deretter ble blandingen
 omrørt ved romtemperatur inntil gassutviklingen var opphørt.
 Reaksjonsblandingen ble igjen oppvarmet og en del (5 ml) av
 den ovennevnte oppløsning av bis(metylpropionyl)-4-fluor-
 fenetylamin (263,52 g) i tolueen (100 ml) ble tilsatt dråpevis
 20 dertil. Etter endt tilsetning ble den resulterende blanding
 omrørt i 30 minutter og deretter isavkjølt. Etter tilsetning
 av vann (800 ml) ble presipitatet samlet ved filtrering,
 vasket med vann (700 ml), tolueen (500 ml) og heksan (500 ml)
 og tørket til å gi tittelforbindelsen (255,0 g) som blekgule
 25 krystaller (utbytte: kvantitativt).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.96(2H, t, J=6.0Hz), 2.51(2H, m), 2.72(2H, t,
 J=7.6Hz), 3.15(2H, s), 3.39(3H, s), 7.08(2H, t, J=8.8Hz),
 30 7.26(2H, dd, J=6.0, 8.8Hz).

(40-3) 1-fluorfenetyl-4-piperidon

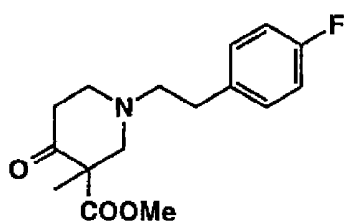


Saltsyre (500 ml) og toluen (500 ml) ble tilsatt til 1-fluor-fenetyl-3-metoksykarbonyl-4-piperidon (natriumsalt) og den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakeløp ved 130°C i 15,5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen isavkjølt og
 5 gjort basisk ved tilsetning av natriumhydroksyd. Den ble deretter ekstrahert med etylacetat, vasket med saltopp-løsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert gjennom silikagel. Etter konsentrering av filtratet under redusert trykk ble resten fortynnet med heksan (500 ml) og
 10 isopropyleter (500 ml) ble omrørt under isavkjøling i 1 time. De oppnådde krystallinske presipitater ble samlet ved filtrering, vasket med kald heksan og deretter tørket til å gi tittelforbindelsen (133,67 g) som blekgule krystaller (utbytte: 71,4%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.48(4H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.70(2H, m), 2.80(2H, m),
 2.82(4H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.98(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17(2H, dd, $J=5.2$,
 20 8.8Hz).

(40-4) Metyl 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-3-metyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat



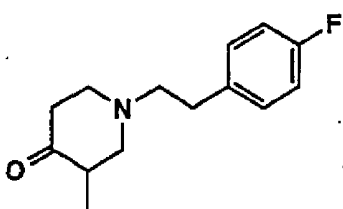
30 Natriumsalt (15,1 g) av metyl 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-okso-3-piperidinkarboksylat ble oppløst i dimetylformamid (150 ml). Under isavkjøling ble metyljodid (3,1 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble isvann (500 ml) tilsatt og den
 35 oppnådde blanding ble ekstrahert med eter (200 ml) to ganger. Det organiske lag ble vasket med vann (100 ml) og saltopp-løsning (100 ml), tørket og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (Fuji Silysia NH-DM2035, heksan/etylacetat-system) til å gi

tittelforbindelsen (3,4 g) som en blekgul væske (utbytte: 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.26(3H, s), 2.16(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 2.45(2H, m), 2.66(2H, m), 2.78(2H, m), 2.87(1H, m), 3.09(1H, m), 3.57(1H, dd, $J=3.0\text{Hz}$, 11.5Hz), 3.70(3H, s), 6.97(2H, br-t), 7.17(2H, br-d).

(40-5) 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-3-metyl-4-piperidon



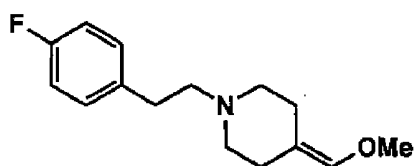
Konsentrert saltsyre (12 ml) ble tilsatt til en oppløsning (12 ml) av 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-3-metyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat (3,4 g) i toluen etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og tilsatt under isavkjøling til 1,5 N vandig oppløsning (100 ml) av natriumhydroksyd. Videre ble pH verdien i blandingen regulert til 9 med en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Etter ekstraksjon med etylacetat (100 ml) to ganger, ble det organiske lag vasket med vann (100 ml) og saltoppløsning (100 ml), tørket og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (2,87 g) som en blekgul væske (utbytte: 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.02(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.16(1H, t, $J=10\text{Hz}$), 2.37(2H, m), 2.45(1H, m), 2.58(1H, m), 2.65(2H, m), 2.81(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.17(2H, m), 6.97(2H, br-t), 7.16(2H, br-d).

Fremstillingseksempel 41: Syntese av 1-fluorfenetyl-4-formylpiperidin

(41-1) 1-fluorfenetyl-4-metoksyildenpiperidin

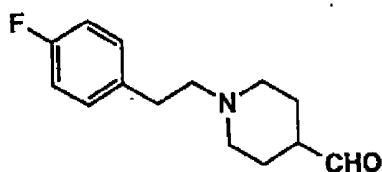


Metoksymetyltrifenylfosfoniumklorid (36,3 g) ble suspendert i tetrahydrofuran (105 ml) og isavkjølt. Til den oppnådde suspensjon ble det påfølgende tilsatt kalium t-butoksyd (11,9 g) og 1-fluorfenetyl-4-piperidon (7,8 g) oppløst i tetrahydrofuran (105 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur. Etter tilsetning av vann og etylacetat til reaksjonsblandingen, ble lagene separert og det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (7,41 g) som en gul olje (utbytte: 84,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.12(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.36(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.49(4H, m), 2.57(4H, m), 2.79(4H, m), 3.55(3H, m), 5.81(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.96(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15(2H, dd, $J=5.6, 8.8\text{Hz}$).

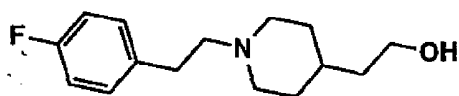
(41-2) 1-fluorfenetyl-4-formylpiperidin



1-fluorfenetyl-4-metylidenpiperidin (1,0 g) ble oppløst i 1 N saltsyre etterfulgt av omrøring ved 70°C i 4 timer. Etter avkjøling ble oppløsningen nøytralisert med en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (0,240 g) som en blekgul olje (utbytte: 25,4%).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 0.72-1.82(2H, m), 1.95-2.01(2H, m), 2.23-2.34(3H, m), 2.59-2.63(2H, m), 2.90-2.95(2H, m), 6.96(2H, t, J=8.4Hz), 7.15(2H, dd, J=5.6, 8.4Hz).

15. Fremstillingseksempel 42: Syntese av 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidinetanol

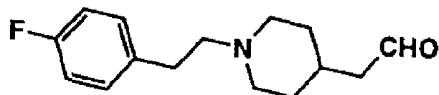


20 4-piperidinetanol (3,2 g) og 4-fluorfenetylbromid (5,0 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (4,1 g) som en fargeløs olje (utbytte: 65%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

25 δ(ppm) 1.22-1.38(2H, m), 1.40-1.60(3H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.91-2.02(3H, m), 2.50-2.59(2H, m), 2.78-2.81(2H, m), 2.95-3.01(2H, m), 3.69-3.75(2H, m), 6.91-7.00(2H, m), 7.10-7.20(2H, m).

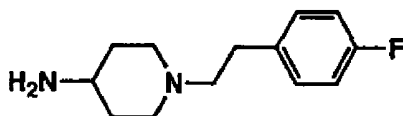
35 Fremstillingseksempel 43: Syntese av 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidinacetaldehyd



En suspensjon av 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidinetanol (1,0 g), pyridiniumklorkromat (2,6 g) og molekylsil (2,0 g) i metylenklorid (60 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metanol/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (360 mg) (utbytte: 36%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.29-1.43(2H, m), 1.69-1.80(2H, m), 1.81-2.10(3H, m), 2.33-2.42(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.72-2.80(2H, m), 2.93-3.00(2H, m), 6.93-7.00(2H, m), 7.10-7.20(2H, m), 9.78-9.80(1H, m).

Fremstillingseksempel 44: Syntese av 1-(4-fluorfenetyl)-4-aminopiperidin



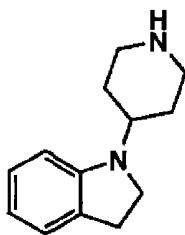
En suspensjon av 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon (5,0 g), hydroksylammoniumklorid (1,9 g) og vannfritt natriumacetat (4,4 g) i etanol (50 ml) ble oppvarmet med tilbaketilbake i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsningsmiddelet ble resten fortynnet med tetrahydrofuran (50 ml) og litium-aluminiumhydrid (1,7 g) ble tilsatt dertil i porsjoner under isavkjøling og omrørt etterfulgt av oppvarming med tilbaketilbake i 4 timer. Under avkjøling med is ble vann (1,7 ml), en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (5,1 ml) og ytterligere vann (1,7 ml) forsiktig tilsatt til reaksjonsblandingen i denne rekkefølge og den oppnådde blanding ble kraftig omrørt. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk og rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi

tittelforbindelsen (4,0 g) som en blekgul olje (utbytte: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

5 $\delta(\text{ppm})$ 1.31-1.60(4H, m), 1.80-1.89(2H, m), 2.01-2.11(2H, m), 2.50-2.58(2H, m), 2.63-2.81(3H, m), 2.91-3.00(2H, m), 6.94-7.03(2H, m), 7.14-7.25(2H, m).

10 Fremstillingseksempel 45: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-indolin

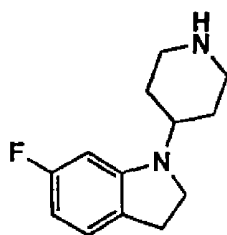


- 20 En blanding av indolin (25 g), 1-acetyl-4-piperidon (25 g), platinaoksyd (0,5 g), eddiksyre (20 ml) og etanol (200 ml) ble redusert ved ordinær temperatur og under atmosfæretrykk over natten. Etter avfiltrering av katalysatoren, ble filtratet konsentrert under redusert trykk og fortynnet med
- 25 en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system). Til den oppnådde rest ble det tilsatt 5 N saltsyre (300 ml) etterfulgt av
- 30 oppvarming av blandingen med tilbaketilgang i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd, fortynnet med etylacetat og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over
- 35 vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (26 g) som brune krystaller (utbytte: 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.51-1.69(3H, m), 1.80-1.85(2H, m), 2.66-2.72(2H, m), 2.91(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.11-3.22(2H, m), 3.39(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.40-3.52(1H, m), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01-7.10(2H, m).

Fremstillingseksempel 46: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-fluorindolin



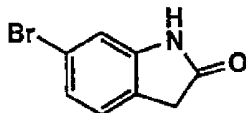
1-kloretylklorformat (2,8 g) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-fluorindolin (2,0 g) i toluen (50 ml) etterfulgt av oppvarming av blandingen med tilbakesløp i 2 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og metanol ble tilsatt dertil etterfulgt av oppvarming med tilbakesløp i 2 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og kloroform tilsatt dertil, og lagene ble separert. Det organiske lag ble deretter vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat til å gi tittelforbindelsen (1,0 g) som en brun olje (utbytte: 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.59-1.71(2H, m), 1.80-1.87(2H, m), 2.06(1H, br-s), 2.68-2.75(2H, m), 2.91(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.20-3.29(2H, m), 3.34-3.48(1H, m), 3.45(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.23(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.91(1H, t, $J=8\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 47: Syntese av 6-bromindolin(47-1) 6-brom-2-oksyindol

5



Under isavkjøling ble dietylmalonat (500 g) tilsatt dråpevis
 10 til en suspensjon av natriumhydrid (125 g) i dimetylsulfoksyd
 (800 ml). Etter at oppløsningen er blitt homogen ble den
 oppnådde blanding oppvarmet til 100°C og en oppløsning av
 2,5-dibromnitrobenzen (500 g) i dimetylsulfoksyd (400 ml) ble
 tilsatt dråpevis dertil etterfulgt av omrøring av den result-
 15. erende ved 100°C i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen
 fortynnet med isvann (2 l) og blandet med etylacetat (8 l) og
 lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket påfølgende
 med vann (2 l) fire ganger og saltoppløsning og tørket over
 vannfritt magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsnings-
 20 middelet under redusert trykk ble resten fortynnet med etanol
 (2,5 l) etterfulgt av tilsetning av tinn (380 g). Under
 isavkjøling ble konsentrert saltsyre (1,5 l) tilsatt dråpevis
 til reaksjonsblandingen. Etter endt tilsetning ble den
 oppnådde blanding oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og
 25 fortynnet med isvann (8 l). De resulterende krystallinske
 presipitater ble samlet ved filtrering, vasket med vann og
 heksan og lufttørket ved 50°C i 24 timer til å gi tittel-
 forbindelsen (321 g) (utbytte: 84%),

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

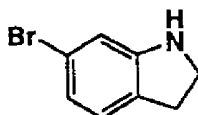
30

δ(ppm) 3.51(2H, s), 7.06(1H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz),

7.17(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, br-s).

(47-2) 6-bromindolin

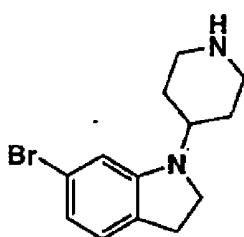
35



Under isavkjøling ble et boran/metylsulfidkompleks (300 ml) tilsatt dråpevis til en suspensjon av 6-brom-2-oksyndol (311 g) i toluen (1 l). Deretter ble den oppnådde blanding sakte oppvarmet med tilbakeløp. Etter 2 timer ble blandingen
 5 isavkjølt etterfulgt av tilsetning dertil av en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (500 ml) og en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (500 ml) og etylacetat (400 ml). Etter kraftig omrøring i 1 time ble blandingen fortynnet med etylacetat (1,6 l) og vann (1 l) og lagene ble separert. Det
 10 organiske lag ble vasket påfølgende med vann (1 l) to ganger og saltoppløsning (0,5 l) og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (169 g) (utbytte: 58%).
 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) 2.96(2H, t, J=8Hz), 3.58(2H, t, J=8Hz), 6.76(1H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=8Hz).

20 Fremstillingseksempel 48: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-bromindolin



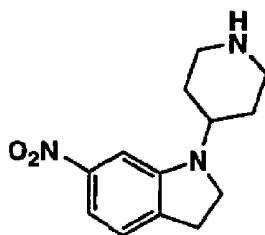
30 1-kloretylklorformat (13,7 g) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)bromindolin (14,3 g) i toluen (250 ml) og den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Blandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk og metanol ble tilsatt dertil etterfulgt
 35 av oppvarming med tilbakeløp i 2 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og

tørket over vannfritt magnesiumsulfat til å gi tittelforbindelsen (8,4 g) som en brun olje (utbytte: 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.51-1.69(2H, m), 1.78-1.83(2H, m), 2.06(1H, br-s),
2.67-2.73(2H, m), 2.90(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.19-3.23(2H, m),
3.31-3.43(1H, m), 3.41(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.49(1H, s), 6.68(1H, t,
 $J=8\text{Hz}$), 6.85(1H, t, $J=8\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 49: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-nitroindolin



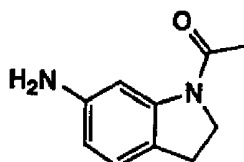
70% salpetersyre (2,6 ml) ble tilsatt dråpevis ved -15°C til en oppløsning av 1-(piperidin-4-yl)indolin (6,9 g) i konsentrert svovelsyre (50 ml). Etter 20 minutter ble reaksjonsblandingens fortynnet med isvann og gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd, reaksjonsblandingens ble blandet med etylacetat og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (7 g) som en brun olje (utbytte: 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.53-1.69(3H, m), 1.75-1.83(2H, m), 2.69-2.78(2H, m), 3.03(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.16-3.23(2H, m), 3.44-3.51(1H, m), 3.52(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 50: Syntese av 6-dimetylaminoindolin(50-1) 1-acetyl-6-aminoindolin

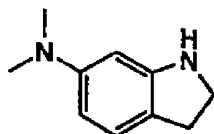
5



- 10 Rykende salpetersyre (11 ml) ble tilsatt dråpevis ved -15°C til en oppløsning av indolin (26,5 g) i konsentrert svovelsyre (250 ml). Etter 20 minutter ble den oppnådde blanding fortynnet med isvann og vasket med etylacetat. Den vandige fase ble gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av
- 15 natriumhydroksyd, ekstrahert med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (100 ml) og pyridin (100 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Etter
- 20 tilsetning av isvann til reaksjonsblandingen, ble de resulterende krystallinske presipitater samlet ved filtrering og blandet med et jernpulver (40 g), ammoniumklorid (60 g), vann (70 ml) og etanol (300 ml). Den oppnådde blanding ble omrørt ved 60°C over natten etterfulgt av filtrering og konsen-
- 25 trering under redusert trykk. Etter tilsetning av vann, ble den resulterende blanding kraftig omrørt. De resulterende krystallinske presipitater ble samlet ved filtrering og lufttørket ved 70°C over natten til å gi tittelforbindelsen (19 g) som et brunt pulver (utbytte: 57%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.20(3H, s), 3.08(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.63(2H, br-s),
4.01(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.33(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
35 7.67(1H, s).

(50-2) 6-dimetylaminoindolin

5

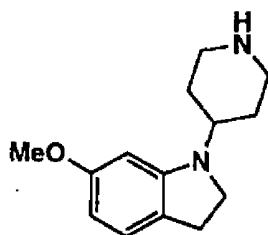
En blanding av 1-acetyl-6-aminoindolin (1,0 g), 37% formaldehyd (5,2 g), eddiksyre (1,0 ml), platinaoksyd (0,1 g) og metanol (20 ml) ble redusert katalytisk ved ordinær temperatur under atmosfæretrykk. Etter 1 dag ble katalysatoren avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med en mettett vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, konsentrert under redusert trykk og rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system). Til den oppnådde rest ble det tilsatt 5 N saltsyre (30 ml) etterfulgt av oppvarming av den oppnådde blanding med tilbakeløp i 1 time. Deretter ble reaksjonsblandingen gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd og ekstrahert med kloroform. Etter rensing ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) ble tittelforbindelsen (0,6 g) oppnådd som et brunt pulver (utbytte: 65%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.89(6H, s), 2.91(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.52(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.70(1H, br-s), 6.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.12(1H, s), 6.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

30

Fremstillingseksempel 51: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindolin



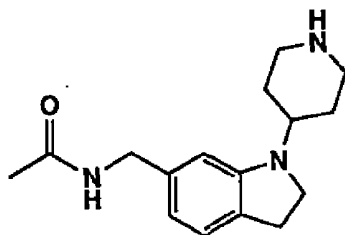
35

1-kloretylklorformat (10,5 g) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-metoksyindolin (7,9 g) i toluen (200 ml) og den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer. Den ble deretter konsentrert under redusert trykk og metanol ble tilsatt dertil etterfulgt av oppvarming av den resulterende blanding med tilbakeløp i 2 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og kloroform tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat til å gi tittelforbindelsen (4,1 g) som en brun olje (utbytte: 72%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.51-1.62(2H, m), 1.78-1.85(2H, m), 1.92(1H, br-s), 2.62-2.74(2H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.13-3.22(2H, m), 3.34-3.46(1H, m), 3.40(2H, t, J=8Hz), 3.76(3H, s), 6.00(1H, s), 6.11(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, d, J=8Hz).

Fremstillingseksempel 52: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin



Under isavkjøling ble acetylklorid (1,7 ml) tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-1[-4-t-butoksykarbonyl]piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (8,3 g) og trietylamin (2,4 g) i acetonitril (150 ml) etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding ved romtemperatur i 1 time. Til den flytende reaksjonsblanding ble det tilsatt en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske lag ble deretter vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert

trykk. Etter tilsetning av kloroform (100 ml) og trifluor-
 eddiksyre (50 ml) ble den oppnådde blanding omrørt ved rom-
 temperatur i 2 timer. Etter konsentrering under redusert
 trykk ble en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd
 (100 ml) og toluen (50 ml) tilsatt dertil etterfulgt av
 kraftig omrøring. Deretter ble den resulterende blanding
 rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (metanol/etyl-
 acetat-system) til å gi tittelforbindelsen (3,78 g) som hvite
 nåler (utbytte: 58%).

Sm.p.: 165-167°C.

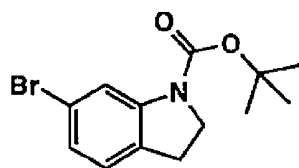
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.64-1.86(4H, m), 2.52-2.82(2H, m), 2.93(2H, t, $J=8\text{Hz}$),
 3.24-3.32(2H, m), 3.42(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.44-3.52(1H, m),
 4.33(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.67(1H, br-s), 6.34(1H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

FAB-masse: 274 (MH^+)

Fremstillingseksempel 53: Syntese av 6-(N-metylsulfamoyl-metyl)indolin

(53-1) 1-t-butoksykarbonyl-6-bromindolin



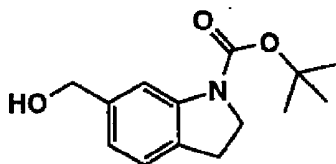
Di-t-butylkarbonat (6,7 g) ble tilsatt til en oppløsning av
 6-bromindolin (5,1 g) og trietylamin (3,1 g) i tetrahydro-
 furan (50 ml) etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding
 ved romtemperatur over natten. Etter tilsetning av vann og
 etylacetat dertil, ble lagene separert og det organiske lag
 ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt
 magnesiumsulfat. Resten ble deretter rensset ved silikagel-
 kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi

tittelforbindelsen (5,5 g) som en fargeløs olje (utbytte: 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.56(9H, s), 3.04(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.99(2H, t, $J=8\text{Hz}$),
6.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1H, s).

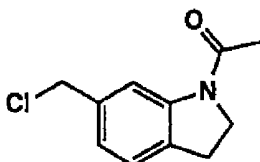
(53-2) 1-t-butoksykarbonyl-6-hydroksymetylindolin



En 2,5 M oppløsning (7 ml) av n-butyllitium i heksan ble
tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-t-butoksy-
karbonyl-6-bromindolin (3,5 g) i tetrahydrofuran (100 ml) i
løpet av 5 minutter. Etter 10 minutter ble dimetylformamid
(1,4 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble opp-
varmet til romtemperatur. Etter tilsetning av en mettet
vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat dertil, ble
lagene separert og det organiske lag ble vasket med saltopp-
løsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert
under redusert trykk. Deretter ble etanol (20 ml) og natri-
umborhydrid (0,4 g) tilsatt til resten etterfulgt av omrøring
av den oppnådde blanding ved romtemperatur i 1 time. Etter
tilsetning av isvann og etylacetat til reaksjonsblandingen,
ble det organiske lag separert, vasket med saltoppløsning,
tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under
redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonne-
kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittel-
forbindelsen (1,9 g) som en fargeløs olje (utbytte: 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

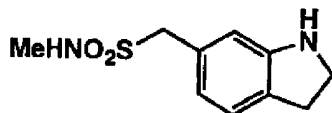
$\delta(\text{ppm})$ 1.60(9H, s), 3.08(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.99(2H, t, $J=8\text{Hz}$),
4.68(2H, s), 6.95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87(1H,
s).

(53-3) 1-acetyl-6-klormetylindolin

En oppløsning av 1-t-butoksykarbonyl-6-hydroksymetylindolin (1,9 g) i konsentrert saltsyre (20 ml) ble omrørt ved 50°C over natten. Den ble deretter gjort basisk ved tilsetning av en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Etter tilsetning av etylacetat (40 ml) og acetylklorid (0,5 ml), ble den resulterende blanding omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det organiske lag ble separert, vasket med saltopp-
 15 løsnings og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,87 g) som en fargeløs olje (utbytte: 54%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.23(3H, s), 3.20(2H, t, J=8Hz), 4.09(2H, t, J=8Hz), 4.59(2H, s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, s).

(53-4) 6-(N-metylsulfamoylmetyl)indolin

En oppløsning av 1-acetyl-6-klormetylindolin (470 mg), natriumsulfitt (330 mg) og trikaprylylmetylammoniumklorid (50 mg) i vann (30 ml) ble oppvarmet med tilbakesløp i 1 time og deretter konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt fosforpentaoksyd (500 mg) og fosforoksyklorid (5 ml) etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble isvann og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det

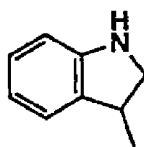
organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter konsentrering under redusert trykk ble en 2 M oppløsning av metylamin i tetrahydrofuran (20 ml) tilsatt til resten etterfulgt av omrøring av
 5 blandingen ved romtemperatur over natten. Etter tilsetning av en mettet vandig oppløsning av bikarbonat og etylacetat til reaksjonsoppløsningen, ble lagene separert og det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter konsentrering under redusert
 10 trykk ble de krystallinske presipitater samlet, vasket med etanol og oppløst i 5 N saltsyre (5 ml) etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 1 time. Under isavkjøling ble pH verdien i reaksjonsoppløsningen justert til pH 8 med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd, kløroform
 15 ble tilsatt og lagene ble separert. Deretter ble det organiske lag vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (100 mg) som hvite krystaller (utbytte: 20%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.71(3H, s), 3.01(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.20(1H, br-s),
 3.58(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.15(2H, s), 4.25(1H, br-s), 6.65-6.69(2H,
 25 m), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Fremstillingseksempel 54: Syntese av 3-metylindolin

30



3-metylindol (1,0 g) ble oppløst i trifluorediksyre (30 ml). Under isavkjøling ble trietylsilan (2,4 ml) tilsatt dråpevis
 35 dertil etterfulgt av omrøring i 1 time. Etter konsentrering under redusert trykk ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Deretter ble det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og

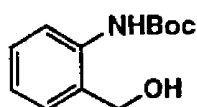
konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,673 g) som en blekgul olje (utbytte: 66,3%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.32(3H, d, J=6.8Hz), 3.11(1H, t, J=8.6Hz), 3.36(1H, m), 3.70(1H, t, J=8.6Hz), 6.65(1H, d, J=8.0Hz), 6.73(1H, t, J=8.0Hz), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.09(1H, d, J=8.0Hz).

Fremstillingseksempel 55: Syntese av 3-(4-fluorofenyl)-indolin

(55-1) 2-(t-butoksy)karbonylaminobenzylalkohol

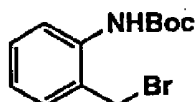


2-aminobenzylalkohol (5 g) ble behandlet som rapportert i Synthesis, 871 (1991) til å gi tittelforbindelsen (5,776 g) som en blekgul olje (utbytte: 60,4%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.52(9H, s), 4.69(2H, s), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.31(1H, t, J=8.0Hz), 7.63(1H, m), 7.91(1H, d, J=8.0Hz).

(55-2) 2-(t-butoksy)karbonylaminobenzylbromid



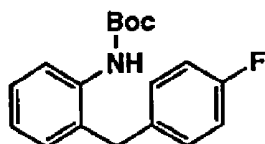
Til 2-(t-butoksy)karbonylaminobenzylalkohol (4,93 g) ble det tilsatt trietylamin (0,58 ml) etterfulgt av den samme reaksjon som den beskrevet i ovennevnte fremstillingseksempel 1. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og renset ved silikagelkolonnekromatografi

(heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (5,380 g) som blekgule krystaller (utbytte: 86,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

5 $\delta(\text{ppm})$ 1.58(9H, s), 4.51(2H, s), 6.68(1H, m), 7.06(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

10 (55-3) 2-(4-fluorbenzyl)-N-(t-butoksy)karbonylanilin



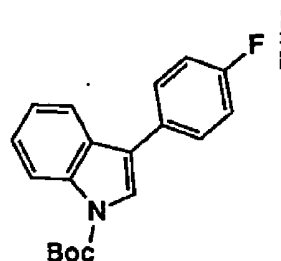
15 2-(t-butoksy)karbonylaminobenzylbromid (2,98 g) og 4-fenyl-magnesiumbromid ble behandlet som rapportert i J. Organomet. C. 329, 133 - 138 (1987) til å gi tittelforbindelsen (1,187 g) som blekgule krystaller (utbytte: 39,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

20 $\delta(\text{ppm})$ 1.46(9H, s), 3.93(2H, s), 6.12(1H, m), 6.91-7.12(7H, m), 7.82(1H, br-d).

25

(55-4) 1-(t-butoksy)karbonyl-3-(4-fluorfenyl)indol



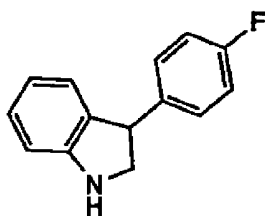
30

35 2-(4-fluorbenzyl)-N-(t-butoksy)karbonylanilin (0,5 g) ble behandlet som rapportert i Synthesis, 871 (1991) til å gi tittelforbindelsen (0,340 g) som en blekgul olje (utbytte: 68,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.69(9H, s), 7.15(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.37(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59(2H, dd, $J=6.0, 8.8\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.75(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

(55-5) 3-(4-fluorfenyl)indolin



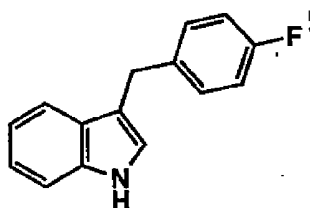
1-(*t*-butoksy)karbonyl-3-(4-fluorfenyl)indol (0,340 g) ble fjernet fra beskyttelsesgruppen ved anvendelse av trifluoreddiksyre og ble deretter behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 54 til å gi tittelforbindelsen (0,184 g) som blekgul olje (utbytte: 79,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.45(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.92(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.48(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.72(2H, m), 6.89(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.99(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23(2H, m).

Fremstillingseksempel 56: Syntese av 3-(4-fluorbenzyl)-indolin

(56-1) 3-(4-fluorbenzyl)indol

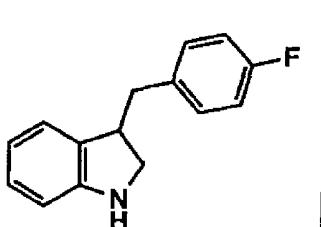


3-formylindol ble behandlet som rapportert i Tetrahedron Lett., 1869 (1986) til å gi tittelforbindelsen som en gul olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 4.05(2H, s), 6.84(1H, s), 6.93(2H, t, J=8.4Hz), 7.06(1H, t, J=8.0Hz), 7.15-7.19(3H, m), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.97(1H, m).

(56-2) 3-(4-fluorbenzyl)indolin



3-(4-fluorbenzyl)indol (2,119 g) ble oppløst i trifluor-
eddiksyre (3,9 ml). Under isavkjøling ble 1,0 M oppløsning
(18,7 ml) av et boran/tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydro-
furan dryppet inn i den ovennevnte oppløsning med påfølgende
omrøring av den oppnådde blanding ved romtemperatur i 1 time.
Etter tilsetning av vann ble reaksjonsblandingen konsentrert
under redusert trykk. Deretter ble etanol (20 ml) og en 5 N
vandig oppløsning (45 ml) av natriumhydroksyd tilsatt og den
oppnådde blanding ble omrørt i romtemperatur i 1 time. Etter
tilsetning av etylacetat (200 ml) dertil ble lagene separert
og det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket
over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi
(heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen
(1,163 g) som en gul olje (utbytte: 54,4%).

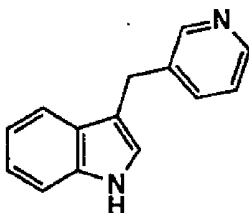
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.80(1H, dd, J=8.0, 13.6Hz), 3.06(1H, dd, J=4.6, 13.6Hz), 3.26(1H, m), 3.55(2H, m), 6.48-6.71(2H, m), 6.92(1H, t, J=7.6Hz), 6.99(2H, t, J=8.8Hz), 7.05(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, dd, J=5.6, 8.8Hz).

Fremstillingseksempel 57: Syntese av 3-(3-pyridylmetyl)-indolin

(57-1) 3-(3-pyridylmetyl)indol

5



10

3-brompyridin ble behandlet som rapportert i Tetrahedron Lett., 1869 (1986) til å gi tittelforbindelsen som en gul olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

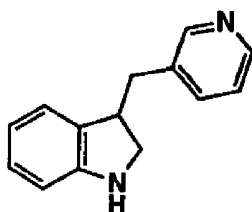
15

$\delta(\text{ppm})$ 4.11(2H, s), 6.92(1H, s), 7.09(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18(2H, m), 7.46(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.33(1H, m), 8.45(1H, m), 8.60(H, m).

20

(57-2) 3-(3-pyridylmetyl)indolin

25



3-(3-pyridylmetyl)indol (0,212 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 56-2 til å gi tittelforbindelsen (0,253 g) som en gul olje.

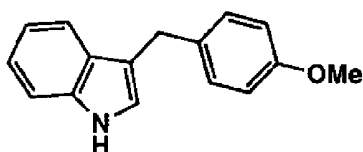
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.83(1H, m), 3.06(1H, m), 3.27(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 3.56(2H, m), 6.50(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.69(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23(1H, m), 7.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.48(1H, m).

Fremstillingseksempel 58: Syntese av 3-(4-metoksybenzyl)-indolin

(58-1) 3-(4-metoksybenzyl)indol

5



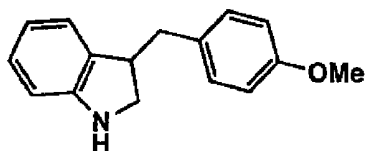
10

1-dietylkarbamoyl-3-formylindol (7,33 g), som var blitt oppnådd i henhold til metoden i Tetrahedron Lett., 1869 (1986), og 4-metoksyfenylmagnesiumbromid ble behandlet som rapportert i Tetrahedron Lett., 1869 (1986) til å gi tittelforbindelsen
 15 (5,480 g) som en blekgul olje (utbytte: 77,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.78(3H, s), 4.06(2H, s), 6.82(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
 6.90(1H, s), 7.07(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$),
 20 7.20(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.89(1H, m).

25 (58-2) 3-(4-metoksybenzyl)indolin



30

3-(4-metoksybenzyl)indol (0,5 g) ble behandlet som i fremstillingseksempel 54 til å gi tittelforbindelsen (0,332 g) som en blekgul olje (utbytte: 65,7%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.76(1H, dd, $J=8.4, 14.0\text{Hz}$), 3.04(1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 3.54(2H, m), 3.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.81(3H, s),

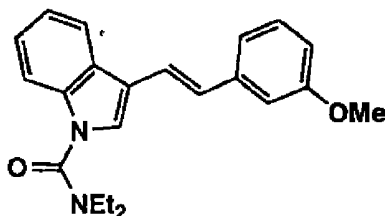
6.65(1H, d, J=7.6Hz), 6.69(1H, t, J=7.6Hz), 6.85(2H, d, J=8.2Hz), 6.95(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.12(2H, d, J=8.2Hz).

5

Fremstillingseksempel 59: Syntese av 3-(3-metoksyfenetyl)-indolin

(59-1) 1-dietylkarbamoyl-3-[2-(3-metoksyfenyl)vinyllindol

10



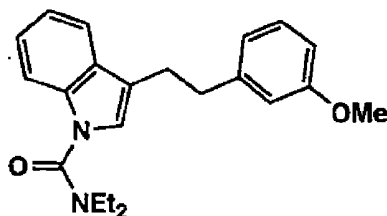
15

3-metoksybenzyltrifenylfosfoniumklorid (1,71 g) og 1-dietylkarbamoyl-3-formylindol (1,71 g) som var syntetisert i henhold til metoden i Tetrahedron Lett., 1869 (1986) ble reagert i tetrahydrofuran (5 ml) som i ovennevnte fremstillings-

20

(59-2) 1-dietylkarbamoyl-3-(3-metoksyfenetyl)indol

25



30

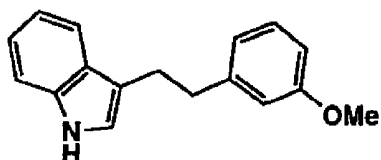
1-dietylkarbamoyl-3-[2-(3-metoksyfenyl)vinyllindol (0,842 g) ble oppløst i metanol (20 ml) og redusert katalytisk med anvendelse av palladium-karbon ved romtemperatur og under atmosfæretrykk i 1 time. Etter avfiltrering av katalysatoren ble filtratet konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (0,864 g) som en brun olje (utbytte: kvantitativt).

35

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.19(6H, t, J=7.2Hz), 3.01(4H, m), 3.42(4H, q, J=7.2Hz), 3.78(3H, s), 6.72(2H, m), 6.79(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(1H, s), 7.18(2H, t, J=8.4Hz), 7.27(1H, m), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz).

10 (59-3) 3-(3-metoksyfenetyl)indol



15

1-dietylkarbamoyl-3-(3-metoksyfenetyl)indol (0,864 g) ble avbeskyttet som rapportert i Tetrahedron Lett., 7911 (1993) til å gi tittelforbindelsen (0,554 g) som en brun olje (utbytte: 91,1%).

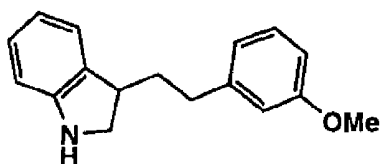
20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.00(2H, m), 3.08(2H, m), 3.78(3H, s), 6.75(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, s), 7.12(1H, t, J=8.0Hz), 7.19(2H, q, J=8.0Hz), 7.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.0Hz), 7.93(1H, m).

25

30 (59-4) 3-(3-metoksyfenetyl)indolin



35

3-(3-metoksyfenetyl)indol (0,554 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 56-2 til å gi tittelforbindelsen (0,133 g) som en blekgul olje (utbytte: 23,8%).

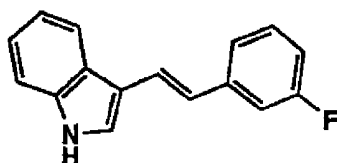
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.83(1H, m), 2.15(1H, m), 2.70(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$),
 3.34(1H, m), 3.71(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 6.64(1H, d,
 5 $J=8.0\text{Hz}$), 6.75(3H, m), 6.80(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03(1H, t,
 $J=8.0\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

10 Fremstillingseksempel 60: Syntese av 3-(3-fluorfenetyl)-indolin

(60-1) 3-[2-(3-fluorfenyl)vinyl]indol

15



20 3-formylindol (1,0 g) og 3-fluorbenzylfosfoniumklorid (2,8 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 41-1 til å gi tittelforbindelsen (0,598 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 73,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

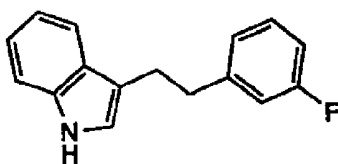
25

$\delta(\text{ppm})$ 6.51(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$),
 6.89(1H, m), 7.06-7.37(7H, m), 7.47(1H, dd, $J=0.4, 8.0\text{Hz}$),
 8.04(1H, m).

30

(60-2) 3-(3-fluorfenetyl)indol

35

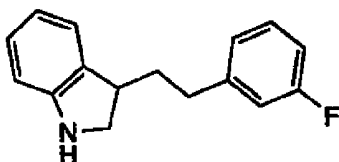


3-[2-(3-fluorfenyl)vinyl]indol (0,598 g) ble behandlet som i ovennevnte fremstillingseksempel 59-2 til å gi tittelforbindelsen (0,541 g) som en brun olje (utbytte: 89,7%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.04(4H, m), 6.90(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.0Hz),
7.13(1H, dt, J=0.8, 8.0Hz), 7.23(2H, m), 7.36(1H, d, J=8.0Hz),
7.61(1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 7.89(1H, br-s).

(60-3) 3-(3-fluorfenetyl)indolin

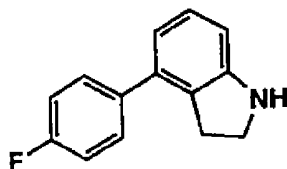


3-(3-fluorfenetyl)indol (0.541 g) ble behandlet som i oven-
nevnte fremstillingseksempel 56-2 til å gi tittelforbindelsen
(0,582 g) som en brun olje (utbytte: kvantitativt).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.87(1H, m), 2.14(1H, m), 2.72(2H, t, J=8.0Hz),
3.26(2H, t, J=8.0Hz), 3.30(1H, m), 3.71(1H, t, J=8.0Hz),
6.65(1H, d, J=8.0Hz), 6.73(1H, t, J=8.0Hz), 6.88(2H, m),
7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.13(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, m).

Fremstillingseksempel 61: Syntese av 4-(4-fluorfenyl)-indolin



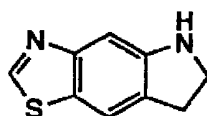
En blanding av 4-bromindol (1,0 g) som var syntetisert i
henhold til metoden i J. Org. Chem. (1986, Vol. 5, nr. 26,
s. 5106), 4-fluorfenylborsyre (1,1 g), tetrakis(trifenyl-
fosfin)palladium (0,24 g), en 10% vandig oppløsning (10 ml)
av natriumkarbonat og toluen (20 ml) ble oppvarmet med til-
bakeløp i 4 timer. Deretter ble etylacetat tilsatt til
reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske
laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt
magnesiumsulfat. Resten ble rensset ved silikagelkolonne-

kromatografi (heksan/etylacetat-system). Til den oppnådde rest ble det tilsatt trifluoreddiksyre (10 ml) og en 1 M oppløsning (6,8 ml) av et boran/tetrahydrofuran kompleks i tetrahydrofuran etterfulgt av omrøring av blandingen ved 0°C i 1 time. Etter tilsetning av vann ble den oppnådde blanding konsentrert under redusert trykk. Deretter ble etanol og en vandig oppløsning av natriumhydroksyd tilsatt dertil og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min. Etter tilsetning av etylacetat til reaksjonsblandingen ble lagene separert og det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,5 g) som en fargeløs olje (utbytte: 46%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.01(2H, t, J=8Hz), 3.50(2H, t, J=8Hz), 3.81(1H, br-s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.02-7.10(3H, m), 7.38-7.41(2H, m).

Fremstillingseksempel 62: Syntese av tiazolo[5,4-f]indolin



Brom (2,5 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-acetyl-6-aminoindolin (6,0 g) og kaliumtiocyanat (9,3 g) i eddiksyre (100 ml) etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding ved romtemperatur i 5 timer. Under isavkjøling ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd tilsatt dertil og de krystallinske presipitater ble samlet ved filtrering. Deretter ble disse krystaller lufttørket ved 60°C over natten og oppløst i dimetylformamid (90 ml). Etter dråpevis tilsetning av isoamylnitritt (18 ml) dertil ble reaksjonsblandingen omrørt ved 80°C i 1 time etterfulgt av konsentrering under redusert trykk. Deretter ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og kloroform tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning,

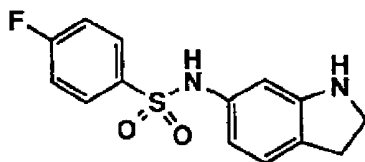
tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system). Etter tilsetning av 5 N saltsyre (150 ml) ble blandingen oppvarmet med tilbakesløp
 5 i 30 min. Deretter ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system)
 10 til å gi tittelforbindelsen (1,2 g) som brune pulveraktige krystaller (utbytte: 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 3.14(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.00(1H, br-s), 7.28(1H, s), 7.58(1H, s), 8.83(1H, s).

Fremstillingseksempel 63: Syntese av 6-(4-fluorbenzen-sulfonyl)indolin

20

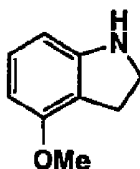


Under isavkjøling ble 4-fluorbenzensulfonylchlorid (1,4 g) tilsatt dråpevis til en oppløsning (10 ml) av 1-acetyl-6-aminoindolin (1,0 g) i pyridin etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding i 30 min. Etter konsentrering av denne under redusert trykk ble 5 N saltsyre tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakesløp i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) til å gi tittelforbindelsen (1,36 g) som hvite pulveraktige
 30 krystaller (utbytte: 82%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.95(2H, t, J=8Hz), 3.64(2H, t, J=8Hz), 3.78(1H, br-s), 6.22(1H, d, J=8Hz), 6.33(1H, br-s), 6.48(1H, s), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.08-7.12(2H, m), 7.71-7.80(2H, m).

Fremstillingseksempel 64: Syntese av 4-metoksyindolin



Under isavkjøling ble en 1 M oppløsning (6,2 ml) av et boran/tetrahydrofuran-kompleks i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis til en oppløsning av 4-metoksyindol (0,46 g) i trifluoreddiksyre (10 ml) etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding i 1 time.

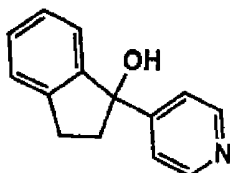
Etter tilsetning av vann ble den resulterende blanding konsentrert under redusert trykk og etanol og en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring av blandingen over natten. Etter konsentrering derav under redusert trykk ble resten ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittel-forbindelsen (130 mg) som en brun olje (utbytte: 28%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.95(2H, t, J=8Hz), 3.52(2H, t, J=8Hz), 3.80(1H, s), 6.28(1H, d, J=8Hz), 6.30(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, t, J=8Hz).

Fremstillingseksempel 65: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)indan

(65-1) 1-hydroksy-1-(4-pyridyl)indan



5

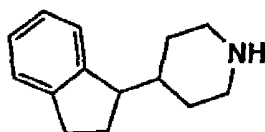
Til 4-brompyridinhydroklorid (19,4 g) ble det tilsatt en 2 N vandig oppløsning (120 ml) av natriumhydroksyd og eter (300 ml) for å ekstrahere 4-brompyridin. Deretter ble eter-
 10 laget tørket over vannfritt kaliumkarbonat og avkjølt til -70°C . Til den oppnådde blanding ble dråpevis tilsatt 2,5 M n-butyllitium (40 ml) under omrøring. Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt i 30 min. og en oppløsning (60 ml) av 1-indanon i eter ble tilsatt dertil ved -70°C . Der-
 15 etter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur i løpet av 12 timer. Den ble deretter fordelt mellom etylacetat og en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid. Etylacetatlaget ble vasket med vann, tørket og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagel-
 20 kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (7,6 g) som en fargeløs olje (utbytte: 35,9%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

25 $\delta(\text{ppm})$ 2.40-2.50 (2H, m), 2.82 (1H, br-s), 2.94-3.04 (1H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22 (1H, dt, $J=8.4$, 2.8Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.37 (2H, m), 8.47 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

30

(65-2) 1-(piperidin-4-yl)indan



35

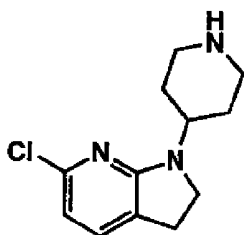
En blanding av 1-hydroksy-1-(4-pyridyl)indan (6,0 g), 6 N saltsyre (20 ml) og etanol (20 ml) ble oppvarmet til 100°C i 30 min. Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under

reduisert trykk og etanol (200 ml) og platinaoksyd (0,2 g) ble
tilsatt til resten etterfulgt av hydrogenering under
3 kg/cm². Etter endt reaksjon ble reaksjonsblandingen filtr-
ert gjennom kiselgur og ekstrahert med etanol. Filtratet ble
5 konsentrert under redusert trykk og resten ble fordelt mellom
etylacetat og en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd.
Etylacetatlaget ble vasket med vann, tørket, konsentrert
under redusert trykk og renset med NH-silikagelkolonnekroma-
tografi (etylacetat) til å gi tittelforbindelsen (4,2 g) som
10 blekbrune pulveraktige krystaller (utbytte: 73,4%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.13-1.49(3H, m), 1.51(1H, br-s), 1.62-1.70(1H, m),
1.72-1.82(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.02-2.18(1H, m), 2.50-
15 2.64(2H, m), 2.75-2.92(2H, m), 3.01-3.13(3H, m), 7.09-7.21(4H,
m).

Fremstillingseksempel 66: Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-
20 klor-7-azaindolin

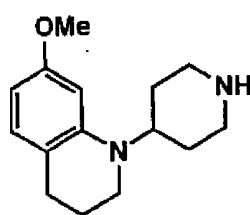


En blanding av 2,6-diklor-3-formylmetylpyridin (5,6 g), etyl-
4-amino-1-piperidinkarboksylat (7,6 g), platinaoksyd
(140 mg), eddiksyre (1,0 ml) og etanol (100 ml) ble redusert
30 katalytisk ved ordinær temperatur under atmosfæretrykk i en
strøm av hydrogen. Etter 6 timer ble katalysatoren av-
filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk.
Resten ble fortynnet med en mettet vandig oppløsning av
natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det
35 organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over
magnesiumsulfat og deretter ble løsningsmiddelet avdestil-
lert. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi
(metylenklorid/etanol-system). Etter tilsetning av trietyl-
amin (1,5 g) og o-diklorbenzen (100 ml) ble den oppnådde

blanding oppvarmet ved 180°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert under redusert trykk og fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble
 5 vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system). Etter tilsetning av kaliumhydroksyd (10 g) og etylenglykol (200 ml) til resten ble den resulterende blanding oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Deretter ble
 10 reaksjonsblandingen fortynnet med vann og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsningsmiddelet ble tittelforbindelsen (2,3 g) oppnådd som en brun olje (utbytte: 33%).
 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.71-1.89(4H, m), 2.80-2.91(2H, m), 2.94(2H, t, J=8Hz), 3.25-3.34(2H, m), 3.66(2H, t, J=8Hz), 4.11-4.23(1H, m),
 20 6.38(1H, d, J=8Hz), 7.04(1H, d, J=8Hz).

Fremstillingseksempel 67: Syntese av 1-(4-piperidiny1)-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin



En oppløsning av 1-(4-piperidiny1)-7-metoksy-3,4-dihydro-
 30 karbostyryl (1,50 g), som var blitt oppnådd ved metoden beskrevet i JP-A 3-173870, i THF (50 ml) ble avkjølt til 0°C og litiumaluminiumhydrid (660 mg) ble tilsatt dertil i fem porsjoner. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C og deretter oppvarmet med tilbakeløp i 4 timer. Etter endt
 35 reaksjon ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0°C og vann (0,66 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,66 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (2 ml) ble påfølgende tilsatt dertil. Etter ytterligere tilsetning av magnesiumsulfat ble den oppnådde blanding omrørt i 10 min. Det oppnådde

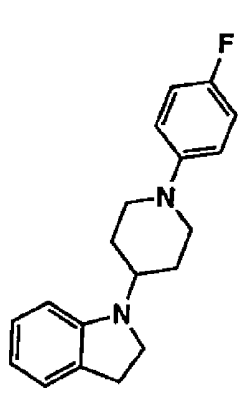
presipitat ble avfiltrert gjennom kiselgur og filtratet ble konsentrert til å gi tittelforbindelsen (1,27 g) (utbytte: 89%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.62-1.91(6H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.64-2.75(3H, m), 3.07-3.22(4H, m), 3.51-3.74(1H, m), 3.77(3H, s), 6.13(1H, dt, J=8.0, 2.0Hz), 6.24(1H, t, J=2.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.0Hz).

Eksempler

Eksempel 1: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenyl)piperidin-4-yl]-indolin



Triacetoksyliert natriumborhydrid (760 mg) ble tilsatt til en blanding av indolin (300 mg), 1-(4-fluorfenyl)-4-piperidon (580 mg), eddiksyre (650 mg) og dikloretan (30 ml) og blandingen ble omrørt i 2 timer. Den oppnådde reaksjonsoppløsningen ble blandet med etylacetat og en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (470 mg) som hvite prismatiske krystaller (utbytte: 63%).

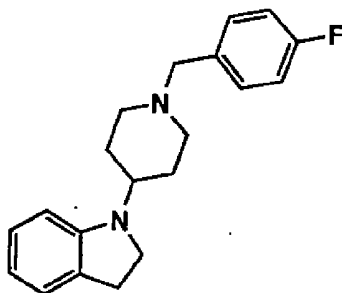
sm.p.: 120 - 122°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.82-1.93(4H, m), 2.71-2.82(2H, m), 2.92-3.01(2H, m), 3.39-3.43(3H, m), 3.63-3.71(2H, m), 6.42-6.49(1H, m), 6.60-6.65(1H, m), 6.90-7.10(6H, m).

FAB-masse: 297 (MH⁺).

Eksempel 2: Syntese av 1-[1-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]indolin



4-fluorbenzylbromid (0,067 ml) ble oppløst i N,N-dimetylformamid (2,5 ml). Etter tilsetning av 4-fluorbenzylbromid (0,067 ml) og trietylamin (0,075 ml) ble den oppnådde blanding omrørt i 5 timer. Deretter ble vann og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,131 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 86,1%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble hydrokloridet av tittelforbindelsen oppnådd i form av fargeløse krystaller.

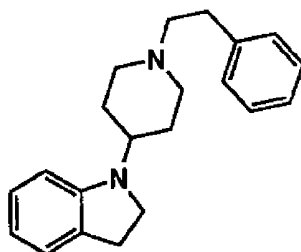
sm.p. (hydroklorid): 223°C.

Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.84(2H, br-d), 2.14(2H, m), 2.90(2H, t, J=8.4Hz), 3.01(2H, m), 3.33(2H, t, J=8.4Hz), 3.40(2H, br-d), 3.72(1H, m), 4.27(2H, d, J=4.8Hz), 6.62(1H, d, J=7.6Hz), 6.63(1H, t, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.6Hz), 7.06(1H, d, J=7.6Hz), 7.31(2H, t, J=8.8Hz), 7.70(2H, dd, J=5.6, 8.8Hz).

ESI-masse: 311,1 (MH⁺).

Eksempel 3: Syntese av 1-(1-fenetylpiperidin-4-yl)indolin

(2-brometyl)benzen (0,19 g) ble behandlet som i eksempel 2
 10 til å gi tittelforbindelsen (0,126 g) som en fargeløs olje
 (utbytte: 77,3%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å gi et salt
 etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble
 15 hydrokloridet av tittelforbindelsen oppnådd som fargeløse
 krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 234°C

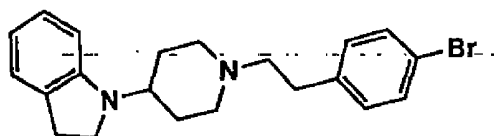
Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

20 δ(ppm) 1.89(2H, m), 2.10(2H, m), 2.91(2H, t, J=8.2Hz),
 3.09(4H, m), 3.26(2H, m), 3.35(2H, t, J=8.2Hz), 3.65(2H, m),
 3.76(1H, m), 6.60(1H, d, J=7.6Hz), 6.61(1H, t, J=7.6Hz),
 25 7.02(1H, t, J=7.6Hz), 7.06(1H, d, J=7.6Hz), 7.28(3H, m),
 7.35(2H, m).

FAB-masse: 307(MH+).

30 Eksempel 4: Syntese av 1-[1-(4-bromfenetyl)piperidin-4-yl]-
indolin



4-bromfenetylbromid (0,1 g) ble behandlet som i eksempel 2
 til å gi tittelforbindelsen (0,119 g) som en fargeløs olje
 (utbytte: 63,0%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å gi et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble hydrokloridet (0,110 g) av tittelforbindelsen oppnådd.

sm.p. (hydroklorid): 230°C.

5 Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

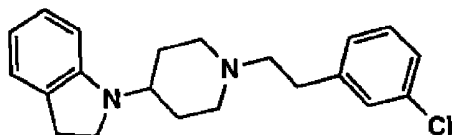
δ(ppm) 1.88(2H, br-d), 2.09(2H, m), 2.91(2H, t, J=8.2Hz),
 10 3.09(4H, m), 3.25(2H, m), 3.36(2H, t, J=8.2Hz), 3.62(2H, br-d),
 3.75(1H, m), 6.59(1H, d, J=8.0Hz), 6.60(1H, t, J=8.0Hz),
 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.05(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(2H, d,
 J=8.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz).

15

FAB-masse: 385(MH⁺).

Eksempel 5: Syntese av 1-[1-(3-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-indolin

20



25 3-klorfenetylbromid (0,1 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,119 g) som en fargeløs olje (utbytte: 63,0%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å gi et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble hydrokloridet (0,110 g) av tittelforbindelsen oppnådd.

30 sm.p. (hydroklorid): 219°C.

Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

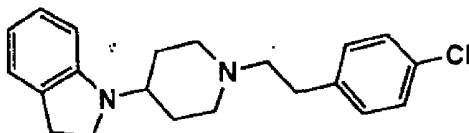
35

δ(ppm) 1.89(2H, br-d), 2.11(2H, m), 2.91(2H, t, J=8.4Hz),
 3.09(4H, m), 3.27(2H, m), 3.35(2H, t, J=8.4Hz), 3.63(2H, br-d),
 3.77(1H, br-t), 6.62(2H, m), 7.02(1H, t, J=8Hz), 7.06(1H, d,
 J=8Hz), 7.27(1H, d, J=7.2Hz), 7.32-7.41(3H, m).

FAB-masse: 341 (MH+).

Eksempel 6: Syntese av 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-indolin

5



- 10 4-klorfenetylbromid (0,1 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,125 g) som en fargeløs olje (utbytte: 74,8%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et
15 salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble hydrokloridet (0,120 g) av tittelforbindelsen oppnådd.
sm.p. (hydroklorid): 228°C.

Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

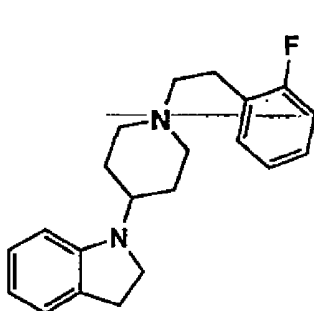
20

δ(ppm) 1.88(2H, br-d), 2.11(2H, m), 2.91(2H, t, J=8.4Hz),
3.09(4H, m), 3.25(2H, m), 3.35(2H, t, J=8.4Hz), 3.63(2H, br-d),
3.77(1H, br-t), 6.62(1H, d, J=8.0Hz), 6.63(1H, t, J=8.0Hz),
25 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.06(1H, d, J=8.0Hz), 7.33(2H, d,
J=8.6Hz), 7.42(2H, d, J=8.6Hz).

FAB-masse: 341 (MH+).

30 Eksempel 7: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-indolin

35



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og 2-fluorfenetyl bromid (340 mg) oppnådd på samme måte som i fremstillingseksempel 1 ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (290 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 54%).
 5 sm.p. (hydroklorid): 229 - 231°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

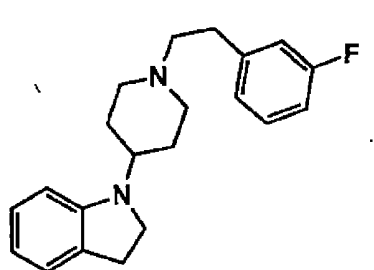
δ(ppm) 1.81-1.90(2H, m), 2.00-2.12(2H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.01-3.16(4H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.33(2H, t, J=8Hz),
 10 3.60-3.79(3H, m), 6.53-6.60(2H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 7.29-7.40(2H, m), 10.80(1H, br-s).

FAB-masse: 325 (MH⁺).

15

Eksempel 8: Syntese av 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-indolin

20



25 Dicykloheksylkarbodiimid (560 mg) ble tilsatt til en oppløsning av 1-(piperidin-4-yl)indolin (500 mg) i metylenklorid (30 ml) etterfulgt av omrøring ved 0°C. Etter 1 time ble 3-fluorfenyleddiksyre (420 mg) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter
 30 ble de krystallinske presipitater avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system). Resten ble fortynnet med tetrahydrofuran (30 ml). Deretter ble litium-aluminiumhydrid (290 mg) tilsatt i porsjoner dertil under
 35 isavkjøling og omrøring og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Under isavkjøling ble vann (0,29 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,87 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,29 ml) forsiktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen etterfulgt av kraftig

omrøring. Det resulterende presipitat ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk og renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system).

Deretter ble det oppnådde produkt omdannet til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (550 mg) av tittel-

forbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 61%).

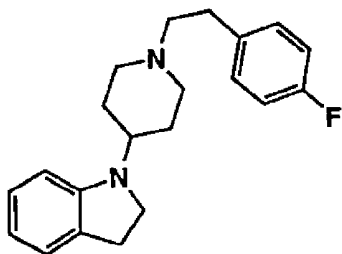
sm.p. (hydroklorid): 231 - 234°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.89(2H, m), 1.93-2.07(2H, m), 2.88(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.11(4H, m), 3.23-3.35(4H, m), 3.58-3.75(3H, m), 6.51-6.57(2H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.06-7.19(2H, m), 7.35-7.41(2H, m).

FAB-masse: 325 (MH+).

Eksempel 9: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-indolin



En 2,5 M oppløsning (0,36 ml) av n-butyllitium i heksan ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 min. til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (300 mg) i tetrahydrofuran (15 ml) ved -78°C. Etter 10 min. ble den oppnådde blanding blandet med en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved silikagelkolonne-

kromatografi (metylenklorid/etanol-system). Deretter ble det oppnådde produkt omdannet til hydrokloridet på vanlig måte til å gi hydrokloridet (240 mg) av tittelforbindelsen som hvite nåler (utbytte: 90%).

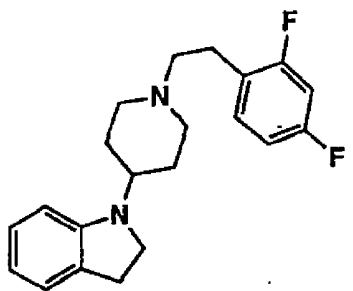
sm.p. (hydroklorid): 233°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.90(2H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.90(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.14(4H, m), 3.19-3.28(2H, m), 3.30(2H, t, J=8Hz), 3.58-3.63(2H, m), 3.69-3.79(1H, m), 6.51-6.60(2H, m), 6.94-7.08(2H, m), 7.12-7.20(2H, m), 7.29-7.39(2H, m), 10.70(1H, br-s).

FAB-masse: 325 (MH⁺).

Eksempel 10: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (500 mg) og 2,4-difluorfenyleddiksyre (470 mg) ble behandlet som i eksempel 8 til å gi hydrokloridet (720 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 76%).

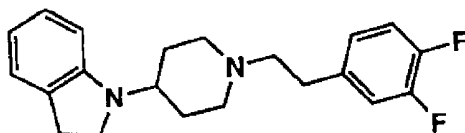
sm.p. (hydroklorid): 226 - 227°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-2.08(4H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.15(4H, m), 3.20-3.39(4H, m), 3.40-3.75(3H, m), 6.49-6.57(2H, m), 6.94-7.04(2H, m), 7.07-7.12(1H, m), 7.23-7.30(1H, m), 7.39-7.46(1H, m).

FAB-masse: 343 (MH⁺).

Eksempel 11: Syntese av 1-[1-(3,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin



3,4-difluorfenyleddiksyre (0,095 g) ble oppløst i tetrahydro-
 10 furan (5,0 ml). Etter tilsetning av 1,1-karbonyldiimidazol
 (0,089 g) til den oppnådde oppløsning ble den oppnådde.
 blanding omrørt ved romtemperatur i 15 min. etterfulgt av
 tilsetning av 1-(piperidin-4-yl)indolin (0,1 g). Etter
 omrøring ved romtemperatur over natten ble den resulterende
 15 blanding fortynnet med etylacetat, vasket med saltoppløsning,
 tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under
 redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonne-
 kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi en fargeløs
 olje. Dette produkt ble deretter oppløst i tetrahydrofuran
 20 (2,5 ml) og litiumaluminiumhydrid (0,046 g) ble tilsatt der-
 til under isavkjøling etterfulgt av oppvarming med tilbakesløp
 i 2 timer. Etter avkjøling av reaksjonsoppløsningen, ble
 vann (0,05 ml), en 5·N vandig oppløsning (0,05 ml) av
 natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,15 ml) tilsatt der-
 25 til. Det presipiterte faststoff ble avfiltrert og filtratet
 ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved
 silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å
 gi tittelforbindelsen (0,190 g) som en fargeløs olje
 (utbytte: kvantitativt).

30

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å gi et salt
 etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble
 hydrokloridet (0,120 g) av tittelforbindelsen oppnådd.
 sm.p. (hydroklorid): 223°C.

35 Hydroklorid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.87(2H, br-d), 2.06(2H, m), 2.90(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
 3.09(4H, m), 3.28(2H, m), 3.33(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.62(2H, br-d),

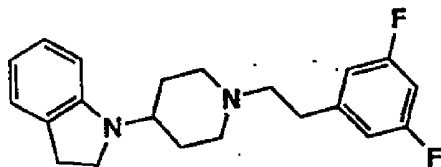
3.74(1H, br-t), 6.57(1H, d, J=7.0Hz), 6.58(1H, t, J=7.0Hz),
 7.01(1H, t, J=7.0Hz), 7.04(1H, d, J=7.0Hz), 7.16(1H, m),
 7.39-7.46(2H, m).

5

FAB-masse: 343(MH+).

Eksempel 12: Syntese av 1-[1-(3,5-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin

10



15 3,5-difluorfenyleddiksyre (0,189 g) ble behandlet som i
 eksempel 11 til å gi tittelforbindelsen (0,342 g) som en
 fargeløs olje (utbytte: kvantitativt).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet til å gi et salt
 20 etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble
 hydrokloridet (0,268 g) av tittelforbindelsen oppnådd.

sm.p. (hydroklorid): 208°C.

Hydroklorid

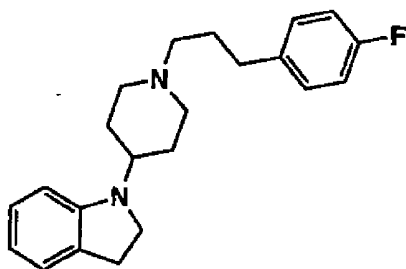
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

25

δ(ppm) 1.89(2H, br-d), 2.12(2H, m), 2.92(2H, t, J=8.2Hz),
 3.09(4H, m), 3.27(2H, m), 3.36(2H, t, J=8.2Hz), 3.61(2H, br-d),
 3.78(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 6.64(1H, t, J=8.0Hz),
 7.04(1H, t, J=8.0Hz), 7.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.14-7.18(1H, m),
 30 7.38-7.45(2H, m).

FAB-masse: 343(MH+).

Eksempel 13: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenylpropyl)piperidin-4-yl]indolin



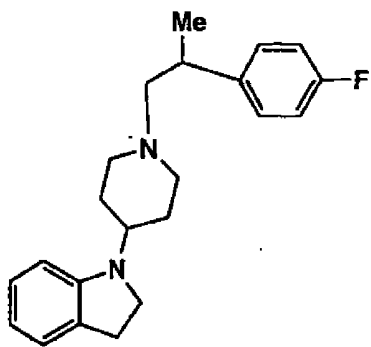
Etanol (50 ml) ble tilsatt til 4-fluorkanelsyre (5 g) og deretter ble etylacetat videre tilsatt dertil for fullstendig oppløsning. Etter tilsetning av palladium-karbonkatalysator ble den katalytiske reduksjon gjennomført under atmosfære-trykk. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. En del (0,082 g) av de oppnådde fargeløse krystaller ble oppløst i tetrahydrofuran (5,0 ml) og karbonyldiimidazol (0,079 g) og 1-(4-piperidiyl)indolin (0,1 g) ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 14 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi en blekgul oljeaktig substans (0,171 g). Dette produkt ble oppløst i tetrahydrofuran (5,0 ml) og litiumaluminiumhydrid (0,046 g) ble tilsatt dertil under isavkjøling. Etter oppvarming med tilbaketilbake i 2 timer ble reaksjonsblandingen isavkjølt igjen og vann (0,05 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,05 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,15 ml) ble tilsatt dertil. Det oppnådde faststoff ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble renses ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,113 g) som en fargeløs olje (utbytte: 68,1%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble hydrokloridet (hygroskopisk) av tittelforbindelsen oppnådd. Hydroklorid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.83(2H, br-d), 1.97-2.14(4H, m), 2.64(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.00(4H, m), 3.33(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.54(2H, br-d), 3.73(1H, m), 6.58(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.14(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29(2H, dd, $J=5.6, 8.8\text{Hz}$).
ESI-masse: 339,2(MH $^+$).

Eksempel 14: Syntese av 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)propyl]-piperidin-4-yl}indolin



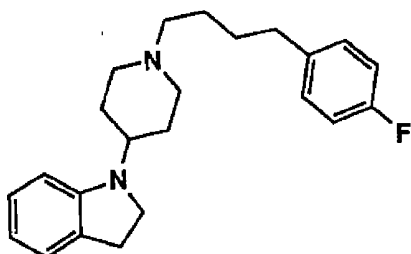
1-(4-piperazinyl)indolin (0,20 g) ble oppløst i dimetylformamid (3 ml) og 4-(2-brom-1-metyletyl)fluorbenzen (10,0 g) og trietylamin (0,14 ml) ble tilsatt til den resulterende oppløsning etterfulgt av omrøring ved 60°C over natten. Etter tilsetning av vann ble den flytende reaksjonsblanding ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsningsmiddelet ble den oppnådde rest rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (metanol/metylenklorid-system til å gi tittelforbindelsen (178 mg) som en olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.37(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-2.10(8H, m), 2.85-3.50(8H, m), 6.36(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.58(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.97-7.07(4H, m), 7.24-7.30(2H, m).

FAB-masse: 339(MH $^+$).

Eksempel 15: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenylbutyl)piperidin-4-yl]indolin



10 1-(piperidin-4-yl)indolin (1,0 g) og 4-(4-fluorfenyl)smørsyre (0,9 g) ble behandlet som i eksempel 8 til å gi hydrokloridet (0,23 g) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 12%).

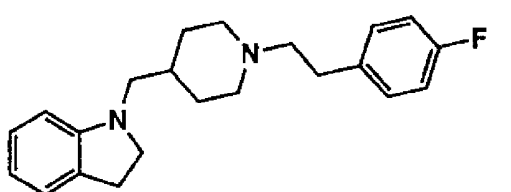
sm.p. (hydroklorid): 204 - 206°C.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.51-1.71(4H, m), 1.79-1.86(2H, m), 1.89-2.02(2H, m), 2.60(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.92-3.07(4H, m), 3.29(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.47-3.53(2H, m), 3.62-3.72(1H, m), 6.48-6.56(2H, m), 6.92-7.02(2H, m), 7.06-7.12(2H, m), 7.20-7.28(2H, m), 9.99(1H, br-s).

25 FAB-masse: 353 (MH+).

Eksempel 16: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]metylindolin



35 1-fluorfenetyl-4-formylpiperidin (0,240 g) og indolin (0,095 ml) ble oppløst i 1,2-dikloreten (3,5 ml). Etter påfølgende tilsetning av eddiksyre (0,29 ml) og triacetoksy-lert natriumborhydrid (0,36 g), ble den oppnådde blanding omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble den blandet

med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under
 5 redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,211 g) som en gul olje (utbytte: 73,3%).

Deretter ble oksalsyre (28 mg) tilsatt til produktet for å
 10 oppnå et salt etterfulgt av rekrystallisering fra aceton. Således ble oksalatet av tittelforbindelsen oppnådd som fargeløse krystaller.

sm.p. (oksalat): 201 - 206°C.

Oksalat

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

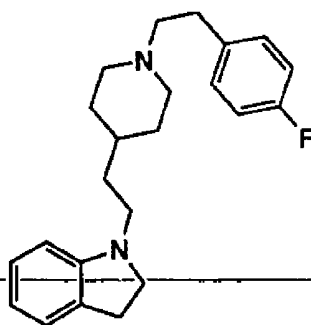
δ(ppm) 1.57(2H, m), 1.90(1H, m), 1.95(2H, m), 2.92(6H, m),
 3.07(2H, m), 3.23(2H, m), 3.34(2H, t, J=8.4Hz), 3.57(2H, br-d),
 20 6.52(1H, d, J=7.6Hz), 6.58(1H, t, J=7.6Hz), 6.99(1H, t, J=7.6Hz), 7.03(1H, d, J=7.6Hz), 7.18(2H, t, J=8.8Hz), 7.33(2H, dd, J=5.2, 8.8Hz).

ESI-masse: 339,1(MH⁺).

25

Eksempel 17: Syntese av 1-{2-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]etyl}indolin

30



35

Indolin (170 mg), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidinacetaldehyd (360 mg), eddiksyre (440 mg) og triacetoksyliert natriumborhydrid (490 mg) ble behandlet som i eksempel 1 til å gi

hydrokloridet (270 mg) av tittelforbindelsen som hvite
prismer (utbytte: 48%).

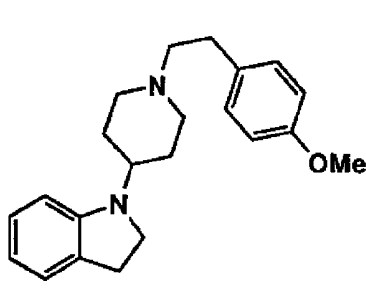
sm.p. (hydroklorid): 159 - 161°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

5 $\delta(\text{ppm})$ 1.45-1.70(5H, m), 1.89-1.98(2H, m), 2.80-3.10(8H,
m), 3.14-3.36(4H, m), 3.50-3.58(2H, m), 6.50-6.58(2H, m),
6.96-7.03(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 10.16(1H,
10 m).

FAB-masse: 353 (MH+).

15 Eksempel 18: Syntese av 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-
yllindolin



25 4-metoksyfenetylbromid (0,23 g) ble behandlet som i eksempel
2 til å gi tittelforbindelsen (0,131 g) som fargeløse
krystaller (utbytte: 86,1%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et
salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble
30 hydrokloridet av tittelforbindelsen oppnådd som fargeløse
krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 244°C.

Hydroklorid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

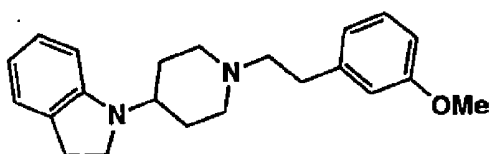
35 $\delta(\text{ppm})$ 1.88(2H, m), 2.02(2H, m), 2.90(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
3.00(2H, m), 3.10(2H, m), 3.21(2H, m), 3.33(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
3.63(2H, br-d), 3.73(3H, s), 3.74(1H, m), 6.57(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

6.59(1H, t, J=7.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.4Hz), 7.01(1H, t, J=7.6Hz), 7.04(1H, d, J=7.6Hz), 7.21(2H, d, J=8.4Hz).
FAB-masse: 337 (MH+).

5

Eksempel 19: Syntese av 1-[1-(3-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin

10



15

3-metoksyfenetylalkohol ble behandlet som i fremstillings-
eksempel 1. Deretter ble den således oppnådde blekgule olje-
aktige substans (0,23 g) behandlet som i eksempel 2 til å gi
tittelforbindelsen (0,150 g) som fargeløse krystaller
(utbytte: 45,4%).

20

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et
salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble
hydrokloridet av tittelforbindelsen oppnådd som fargeløse
krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 229°C.

Hydroklorid

25

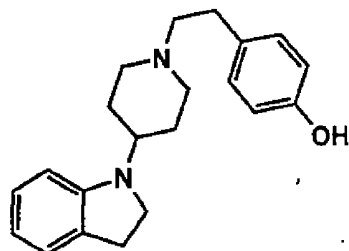
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

30

δ(ppm) 1.88(2H, br-d), 2.14(2H, m), 2.92(2H, t, J=8.4Hz),
3.07(4H, m), 3.25(2H, m), 3.37(2H, t, J=8.4Hz), 3.63(2H, br-d),
3.75(3H, s), 3.77(1H, m), 6.57(1H, d, J=7.6Hz), 6.45(1H, m),
6.81-6.88(3H, m), 7.05(2H, m), 7.26(1H, d, J=8.0Hz).

FAB-masse: 337 (MH+).

Eksempel 20: Syntese av 1-[1-(4-hydroksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin



10 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,23 g) ble
oppløst i en 47% vandig oppløsning (5 ml) av hydrobromsyre og
den oppnådde oppløsning ble oppvarmet med tilbakesløp i
90 min. Etter avkjøling ble den oppnådde blanding helt inn i
en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat (pH 9 - 10),
15 ekstrahert med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket
over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
trykk. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi
(heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen
(0,113 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 75,7%).

20 Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et
salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble
hydrokloridet av tittelforbindelsen oppnådd som fargeløse
krystaller.

25 sm.p. (hydroklorid): 240°C.

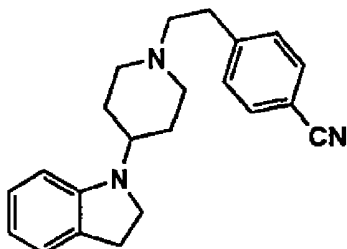
Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.87(2H, m), 2.09(2H, m), 2.91(2H, t, J=8.4Hz),
30 2.95(2H, m), 3.07(2H, m), 3.18(2H, m), 3.34(2H, t, J=8.4Hz),
3.62(2H, br-d), 3.75(1H, m), 6.61(2H, m), 6.73(2H, d, J=8.4Hz),
7.05(4H, m), 10.69(1H, br-s).

FAB-masse: 323(MH+).

Eksempel 21: Syntese av 1-[1-(4-cyanofenetyl)piperidin-4-yl]indolin



- 10 1-[1-(4-hydroksyiminometylphenetyl)piperidin-4-yl]indolin
(0,466 g) ble oppløst i metylenklorid (6,5 ml) og trietylamin
(0,35 ml) ble tilsatt dertil. I en nitrogenatmosfære ved
-78°C ble trifluoreddiksyreanhydrid (0,14 ml) tilsatt dråpe-
vis til den oppnådde oppløsning etterfulgt av omrøring i 3
15 timer. Etter tilsetning av en mettet vandig oppløsning av
natriumbikarbonat ble den oppnådde blanding ekstrahert med
etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt
magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten
ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/-
20 metylenklorid/metanol-system) til å gi tittelforbindelsen
(0,126 g) som en blekgul olje (utbytte: 28,9%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå et
salt. Således ble hydrokloridet av tittelforbindelsen

25 oppnådd.

sm.p. (hydroklorid): 228°C.

Hydroklorid

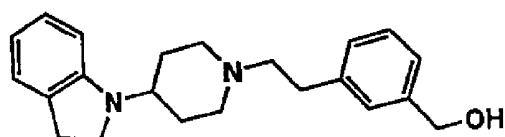
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

30 δ(ppm) 1.89(2H, br-d), 2.12(2H, m), 2.91(2H, t, J=8.4Hz),
3.12(2H, m), 3.21(2H, m), 3.28(2H, m), 3.34(2H, t, J=8.4Hz),
3.63(2H, br-d), 3.76(1H, m), 6.60(1H, d, J=7.4Hz), 6.61(1H, t,
J=7.4Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.05(1H, d, J=7.4Hz), 7.52(2H,
35 d, J=8.0Hz), 7.84(2H, d, J=8.0Hz).

FAB-masse: 332 (MH⁺).

Eksempel 22: Syntese av 1-[1-(3-hydroksymetylfenetyl)-piperidin-4-yl]indolin

5



3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylfenetylbromid (0,22 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,116 g) som en blekgul olje (utbytte: 31,9%).

Fri forbindelse

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 1.75-1.84(4H, m), 2.15(2H, m), 2.63(2H, m), 2.84(2H, m), 2.95(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.14(2H, br-t), 3.37(1H, m), 3.39(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.68(2H, s), 6.39(1H, d), 6.60(1H, t), 7.03(2H, m), 7.12-7.35(4H, m).

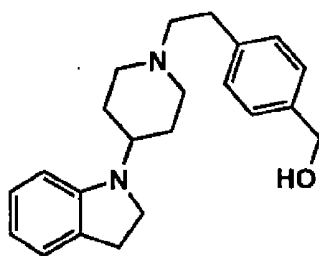
Deretter ble saltsyre (0,372 g) tilsatt til produktet for å oppnå et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol-aceton blandingen. Således ble hydrokloridet av tittel-forbindelsen oppnådd.

sm.p.: 218°C .

25

Eksempel 23: Syntese av 1-[1-(4-hydroksymetylfenetyl)-piperidin-4-yl]indolin

30



35

4-(2-brometyl)benzylalkohol (0,2 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,177 g) som en blekgul olje (utbytte: 53,7%).

Fri forbindelse

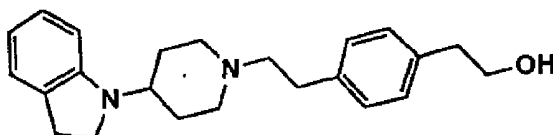
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.79(4H, m), 2.12(2H, dt, J=2.8, 11.6Hz), 2.59(2H, m), 2.81(2H, m), 2.94(2H, t, J=8.4Hz), 3.12(2H, br-d), 3.38(2H, t, J=8.4Hz), 3.40(1H, m), 4.65(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.0Hz), 6.61(1H, t, J=8.0Hz), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.05(1H, d, J=8.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 8.11(1H, s).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å oppnå hydrokloridet av tittelforbindelsen.

FAB-masse: 337(MH⁺).

Eksempel 24: Syntese av 1-{1-[4-(2-hydroksyetyl)fenetyl]-piperidin-4-yl}indolin



4-[2-(t-butyltrimetylsilyloxy)etyl]fenetylbromid (0,2 g) ble behandlet som i eksempel 2 til gi en blekgul olje (0,113 g). Deretter ble dette produktet oppløst i tetrahydrofuran (1,0 ml). Til den oppnådde oppløsning ble det tilsatt en 2,0 M oppløsning (0,49 ml) av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Den flytende reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (0,086 g) som en gul olje (utbytte: kvantitativt).

Fri forbindelse

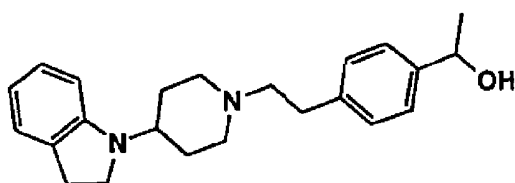
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.88(4H, m), 2.31(2H, m), 2.75(2H, m), 2.85(2H, t, J=6.4Hz), 2.95(2H, t, J=8.4Hz), 3.21(2H, m), 3.24(2H, m), 3.40(2H, t, J=8.4Hz), 3.85(2H, t, J=6.4Hz), 6.41(1H, d), 6.60(1H, t), 7.03(2H, m), 7.18(4H, s).

Deretter ble oksalsyre (0,372 g) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi oksalatet som en brun olje.

FAB-masse: 351 (MH⁺).

6 Eksempel 25: Syntese av 1-{1-[4-(1-hydroksyetyl)fenetyl]-piperidin-4-yl}indolin



10

4-(1-hydroksyetyl)fenetylbromid (0,2 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,044 g) som en gul olje (utbytte: 12,6%).

15

Deretter ble oksalsyre (11 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt for å oppnå et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol til å gi oksalatet.

sm.p. (oksalat): 132°C.

20 Oksalat

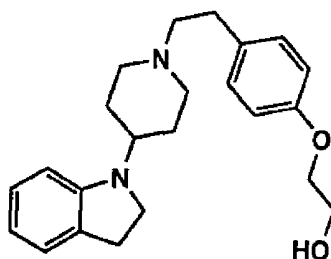
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.30(3H, d, J=6.4Hz), 1.86(4H, m), 2.88(2H, t, J=8.0Hz), 2.92(4H, m), 3.15(2H, m), 3.32(2H, t, J=8.4Hz), 3.54(2H, m), 3.67(1H, m), 4.69(1H, q, J=6.7Hz), 6.51(1H, d, J=8.0Hz), 6.55(1H, t, J=8.0Hz), 6.99(1H, t, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.22(2H, d, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz).

25

30 FAB-masse: 351 (MH⁺).

Eksempel 26: Syntese av 1-{1-[4-(2-hydroksyetoksy)fenetyl]-piperidin-4-yl}indolin



35

N,N-dimetylformamid (2,5 ml) ble tilsatt til 1-[1-(4-hydroksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,1 g), kaliumkarbonat (0,081 g) og 1-brom-2-di(t-butyl)dimetylsilyloksyetan (0,20 g) og den oppnådde blanding ble oppvarmet og omrørt ved 80°C i 28 timer. Etter avkjøling ble blandingen ekstrahert med etylacetat (200 ml), vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi en fargeløs olje.

Deretter ble dette produkt oppløst i tetrahydrofuran (1,3 ml) og en 2,0 M oppløsning (0,88 ml) av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring av blandingen ved romtemperatur i 1 time. Den oppnådde blanding ble ekstrahert med etylacetat (200 ml), vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,124 g) som en fargeløs olje. (utbytte: 69,0%).

Fri forbindelse

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

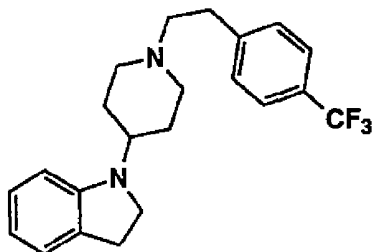
δ (ppm) 1.80(4H, m), 2.11(2H, dt, $J=3.2, 11.6\text{Hz}$), 2.58(2H, m), 2.76(2H, m), 2.94(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.12(2H, br-d), 3.39(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.40(1H, m), 3.94(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.40(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.85(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04(2H, m), 7.13(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

ESI-masse: 367,2 (MH+).

Deretter ble saltsyre tilsatt til det ovennevnte produkt for å oppnå hydrokloridet av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 229°C.

Eksempel 27: Syntese av 1-[1-(4-trifluormetylfenetyl)-piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (1,0 g) og 4-trifluormetylfenyl-
eddiksyre (1,0 g) ble behandlet som i eksempel 8 til å gi
hydrokloridet (0,98 g) av tittelforbindelsen som et hvitt
pulver (utbytte: 48%).

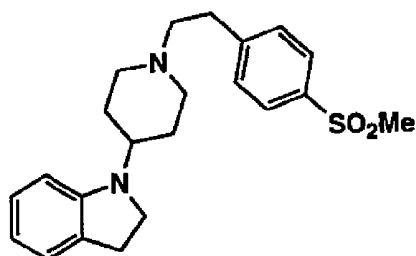
sm.p. (hydroklorid): 212°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.89(2H, m), 1.94-2.09(2H, m), 2.88(2H, t,
J=8Hz), 3.02-3.20(4H, m), 3.28-3.36(4H, m), 3.60-3.79(3H, m),
6.52-6.58(2H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.72(2H,
d, J=8Hz).

FAB-masse: 375(MH+).

Eksempel 28: Syntese av 1-[1-(4-metansulfonylfenetyl)-piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (200 mg) og 4-metansulfonylfenetyl-
bromid (290 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi
tittelforbindelsen (180 mg) som et hvitt pulver (utbytte:
43%).

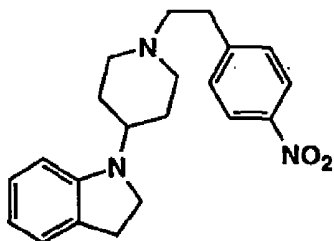
sm.p. (hydroklorid): 208 - 210°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.69-1.86(4H, m), 2.10-2.18(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.87-2.98(4H, m), 3.04(3H, s), 3.06-3.14(2H, m), 3.35-3.44(3H, m), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.01-7.06(2H, m), 7.41(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

FAB-masse: 385(MH+).

Eksempel 29: Syntese av 1-[1-(4-nitrofenetyl)piperidin-4-yl]indolin



1-(piperazin-4-yl)indolin (2,00 g) ble oppløst i dimetylformamid (20 ml) og 4-(2-brometyl)nitrobenzen (10,0 g) og trietylamin (2,9 ml) ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding ved 100°C over natten.

Etter tilsetning av vann til reaksjonsblandingen ble denne ekstrahert med etylacetat og det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsningsmiddelet ble den oppnådde rest rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (1,05 g) som et lett gult faststoff.

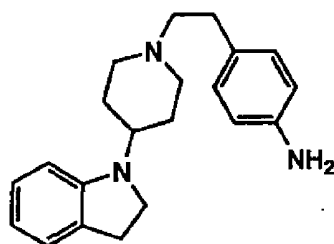
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.70-1.90(4H, m), 2.14-2.22(2H, m), 2.64-2.72(4H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.08-3.16(2H, m), 3.36-3.46(3H, m), 6.41(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02-7.08(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.13-8.18(2H, m).

FAB-masse: 352 (MH+).

sm.p.: 95 - 97°C.

Eksempel 30: Syntese av 1-[1-(4-aminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin

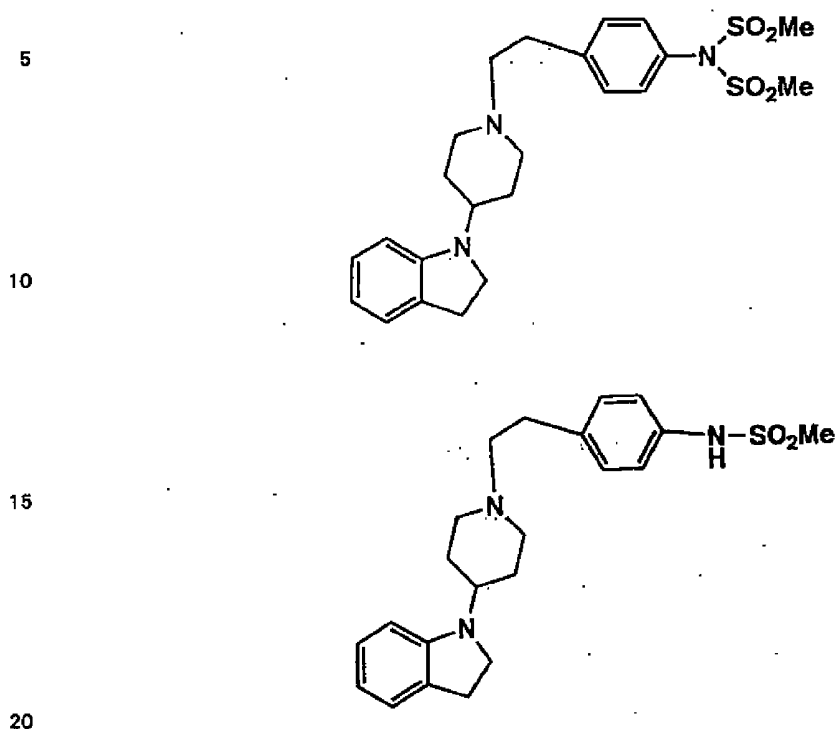


1-[1-(4-nitrofenetyl)piperidin-4-yl]indolin (780 g) ble
oppløst i metanol (7 ml) og konsentrert saltsyre (0,5 ml) ble
15 tilsatt dråpevis til den oppnådde oppløsning. Deretter ble
den oppnådde blanding redusert katalytisk under atmosfære-
trykk i nærvær av en palladiumkatalysator. Etter avfiltrer-
ing av katalysatoren ble en 1 N vandig oppløsning av natrium-
hydroksyd tilsatt til filtratet etterfulgt av ekstraksjon med
20 kloroform. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning
og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsnings-
middelet ble tittelforbindelsen (620 mg) oppnådd som en olje.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

25 δ(ppm) 1.70-1.85(4H, m), 2.06-2.15(2H, m), 2.52-2.60(2H,
m), 2.67-2.75(2H, m), 2.94(2H, t, J=8.2Hz), 3.08-3.16(2H, m),
3.35-3.45(3H, m), 3.57(2H, br-s), 6.41(1H, d, J=8.0Hz),
6.57-6.67(3H, m), 6.97-7.02(2H, m), 7.05(1H, d, J=8.0Hz).

30 FAB-masse: 322 (MH+).

Eksempel 31: Syntese av 1-[1-(4-metylsulfonylaminofenetyl)-piperidin-4-yl]indolin og 1-{1-[4-bis(metylsulfonyl)amino-fenetyl]piperidin-4-yl}indolin



1-[1-(4-aminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin (140 mg) ble oppløst i metylenklorid (2 ml). Under isavkjøling ble metansulfonylchlorid (0,12 ml) og trietylamin (0,1 ml) tilsatt til den oppnådde oppløsning etterfulgt av omrøring i 45 min.

25 Etter tilsetning av en 10% vandig oppløsning av kaliumkarbonat ble reaksjonsoppløsningen ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsningsmiddelet ble den oppnådde rest (150 mg) rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) for påfølgende å gi 1-{1-[4-bis(metylsulfonyl)aminofenetyl]piperidin-4-yl}indolin (50 mg) og 1-[1-(4-metylsulfonylaminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin (35 mg) hver som en olje.

30

(1) 1-{1-[4-bis(metylsulfonyl)aminofenetyl]piperidin-4-yl}-indolin

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.71-1.87(4H, m), 2.09-2.18(2H, m), 2.60-2.66(2H, m), 2.83-2.89(2H, m), 2.95(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.08-3.15(2H, m), 3.35-3.45(3H, m), 3.39(6H, s), 6.41(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.01-7.07(2H, m), 7.25-7.33(4H, m).

FAB-masse: 478(MH+).

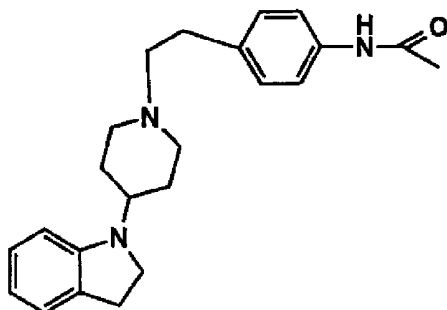
(2) 1-[1-(4-metylsulfonylaminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

$\delta(\text{ppm})$ 1.52-1.66(4H, m), 2.00-2.08(2H, m), 2.64-2.70(2H, m), 2.80-2.86(2H, m), 2.96-3.02(2H, m), 3.25-3.40(3H, m), 3.32(3H, s), 6.41(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.48(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.91-6.99(2H, m), 7.07-7.19(4H, m).

FAB-masse: 400(MH+).

Eksempel 32: Syntese av 1-[1-(4-acetamidofenetyl)piperidin-4-yl]indolin



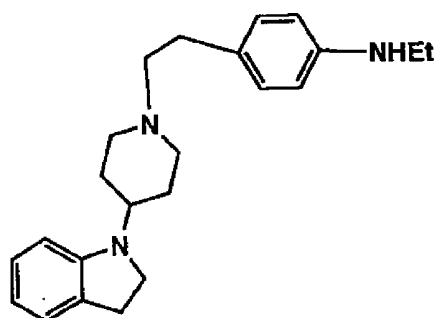
1-[1-(4-aminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin (310 mg) ble oppløst i metylenklorid (3 ml). Under isavkjøling ble acetylklorid (0,103 ml) tilsatt til den oppnådde oppløsning etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding i 45 min. Etter tilsetning av en 10% vandig oppløsning av

kaliumkarbonat ble reaksjonsblandingen ekstrahert med etyl-
acetat. Deretter ble det organiske laget vasket med salt-
oppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping
av løsningsmiddelet ble den resulterende rest renset ved NH-
5 silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å
gi tittelforbindelsen (200 mg) som en olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.70-1.86(4H, m), 2.08-2.16(2H, m), 2.17(3H, s),
10 2.56-2.62(2H, m), 2.76-2.82(2H, m), 2.95(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
3.08-3.14(2H, m), 3.35-3.44(3H, m), 6.41(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
6.60(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.04(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10(1H, br-s),
15 7.16(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).
FAB-masse: 364 (MH+).

Eksempel 33: Syntese av 1-[1-(4-etylaminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin

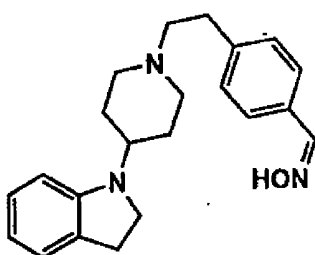


1-[1-(4-acetaminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin (135 mg) ble
30 oppløst i tetrahydrofuran (5 ml). Etter tilsetning av
litiumaluminiumhydrid (28 mg) ved romtemperatur ble den
oppnådde blanding oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Etter
tilsetning av vann ble reaksjonsoppløsningen ekstrahert med
etylacetat. Deretter ble det organiske laget vasket med
35 saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter
avdamping av løsningsmiddelet ble den oppnådde rest renset
ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-
system) til å gi tittelforbindelsen (40 mg) som en olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72-1.86(4H, m), 2.06-2.14(2H, m), 2.54-2.60(2H, m), 2.68-2.76(2H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.09-3.16(3H, m), 3.35-3.44(4H, m), 6.41(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.54-6.70(3H, m), 7.00-7.07(4H, m).

Eksempel 34: Syntese av 1-[1-(4-hydroksyiminometyl)fenetyl]-piperidin-4-ylindolin



4-(2-brometyl)benzaldoksim (0,49 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,480 g) som blekgule krystaller (utbytte: 70,1%).

Fri forbindelse

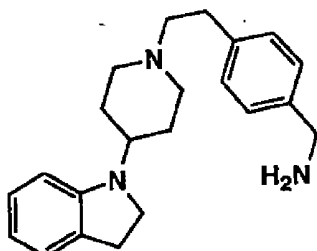
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.87(4H, m), 2.19(2H, dt, $J=3.0, 11.2\text{Hz}$), 2.68(2H, m), 2.89(2H, m), 2.93(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.20(2H, br-d), 3.40(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.43(1H, m), 6.42(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.11(1H, s).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet til å gi et hygroskopisk produkt og det amorfe hydroklorid av tittelforbindelsen ble oppnådd.

FAB-masse: 350 (MH^+).

Eksempel 35: Syntese av 1-[1-(4-aminometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin



- 10 1-[1-(4-hydroksyiminometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin
(2,71 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (40 ml). Under isav-
kjøling ble litiumaluminiumhydrid (0,59 g) tilsatt dertil og
den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakesløp i 2 timer.
Deretter ble reaksjonsblandingen isavkjølt igjen etterfulgt
15 av tilsetning av vann (0,6 ml), en 5 N vandig oppløsning
(0,6 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (1,8 ml)
dertil. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet
ble vasket med etylacetat og konsentrert under redusert trykk
til å gi tittelforbindelsen (1,462 g) som en blekgul olje
20 (utbytte: 56,2%).

Fri forbindelse

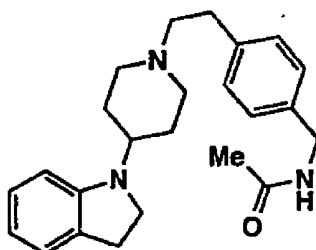
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

- $\delta(\text{ppm})$ 1.58(2H, m), 1.79(4H, m), 2.12(2H, dt, $J=3.0$,
25 11.6Hz), 2.61(2H, m), 2.81(2H, m), 2.95(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
3.13(2H, br-d), 3.39(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.40(1H, m), 3.84(2H, s),
6.42(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.04(1H, t,
30 $J=7.6\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24(2H,
d, $J=8.4\text{Hz}$).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet for å gi det
hygroskopiske og amorf hydroklorid av tittelforbindelsen.

- 35 FAB-masse: 336(MH+).

Eksempel 36: Syntese av 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)-piperidin-4-yl]indolin



1-[1-(4-aminometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,6 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (9,0 ml). Under isavkjøling ble acetylklorid (0,14 ml) tilsatt dråpevis dertil og den oppnådde blanding ble omrørt i 2 timer. Etter tilsetning av en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat ble blandingen ekstrahert med etylacetat, vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensed ved Cromatorex NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (0,518 g) som en blekgul olje (utbytte: 79,2%).

Deretter ble saltsyre tilsatt til produktet til å gi det blekgule, hygroskopiske og amorf hydroklorid av tittelforbindelsen.

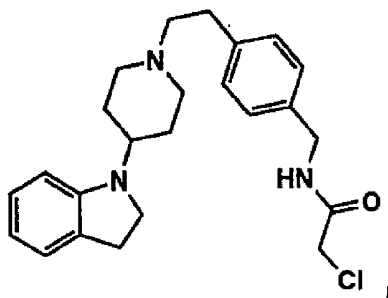
Hydroklorid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.86(3H, s), 1.90(2H, m), 2.08(2H, m), 2.90(2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.08(4H, m), 3.23(2H, m), 3.33(2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.63(2H, br-d), 3.74(1H, m), 4.22(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23(4H, s), 8.36(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

FAB-masse: 378 (MH+).

Eksempel 37: Syntese av 1-[1-(4-kloracetamidometylphenetyl)-piperidin-4-yl]indolin



1-[1-(4-aminometylphenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,1 g) og kloracetylklorid (0,026 ml) ble behandlet som i eksempel 36 til å gi tittelforbindelsen (0,074 g) som en blekgul olje (utbytte: 62,1%).

15 Fri forbindelse

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

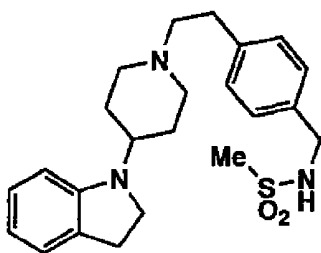
$\delta(\text{ppm})$ 1.79(4H, m), 2.12(2H, m), 2.61(2H, m), 2.82(2H, m),
2.94(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.12(2H, br-d), 3.39(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
20 3.40(1H, m), 4.13(2H, s), 4.46(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.41(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.83(1H, br-s), 7.04(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20(4H, m).

25 Deretter ble oksalsyre (8 mg) tilsatt til den ovennevnte frie forbindelse til å gi et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra en løsningsmiddelblanding av etanol og isopropyleter. Således ble oksalatet (0,054 g) av tittelforbindelsen oppnådd i form av fargeløse krystaller.

30 sm.p. (oksalat): 138°C .

FAB-masse: 412(MH+).

Eksempel 38: Syntese av 1-[1-(4-metansulfonylaminometyl-fenetyl)piperidin-4-yl]indolin



1-[1-(4-aminometylphenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,120 g) og metansulfonylklorid (0,030 ml) ble behandlet som i eksempel 36 til å gi tittelforbindelsen (0,078 g) i form av en blekgul olje (utbytte: 54,5%).

Fri forbindelse

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

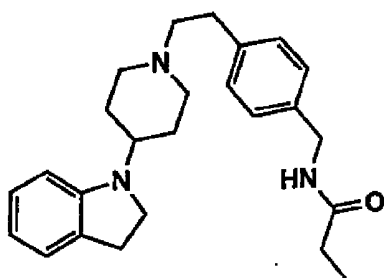
$\delta(\text{ppm})$ 1.85(4H, m), 2.20(2H, m), 2.66(2H, m), 2.86(2H, m), 2.89(3H, s), 2.95(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 3.28(2H, m), 3.39(2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 3.42(1H, m), 4.30(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.63(1H, m), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Deretter ble oksalsyre (18 mg) tilsatt til den ovennevnte frie forbindelse etterfulgt av rekrystallisering fra en løsningsmiddelblanding av aceton og vann til å gi oksalatet av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 199°C .

FAB-masse: 414(MH+).

Eksempel 39: Syntese av 1-[1-(4-propionylaminometyl-fenetyl)piperidin-4-yl]-3-metyllindolin



1-[1-(4-aminometylfenetyl)piperidin-4-yl]-3-metyllindolin
(0,1 g) og propionylklorid (0,028 ml) ble behandlet som i
eksempel 36 til å gi tittelforbindelsen (0,122 g) som en
blekgul olje (utbytte: kvantitativt).

5

Deretter ble oksalsyre (13 mg) tilsatt dertil etterfulgt av
rekrySTALLISERING fra etylacetat til å gi oksalatet (0,064 g)
av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.
sm.p. (oksalat): 96 - 105°C.

10 Oksalat

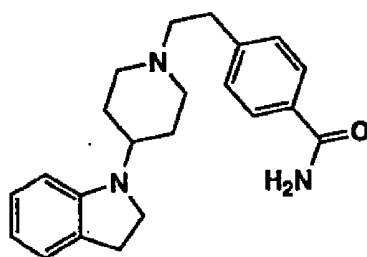
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.02(3H, t, J=8.4Hz), 1.86(2H, m), 2.10(2H, m),
2.13(2H, q, J=8.4Hz), 2.81(2H, m), 2.88(2H, t, J=8.4Hz),
15. 2.91(2H, m), 3.07(2H, m), 3.10(2H, t, J=8.4Hz), 3.49(2H, br-d),
3.64(1H, m), 4.22(2H, s), 6.52(2H, m), 7.01(2H, m), 7.20(4H,
m).

20 FAB-masse: 392 (MH+).

Eksempel 40: Syntese av 1-[1-(4-karbamoylfenetyl)piperidin-4-yl]lindolin

25



30

4-karbamoylfenetylbromid (0,135 g) ble behandlet som i
eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,097 g) som blekgule
krystaller (utbytte: 56,6%).

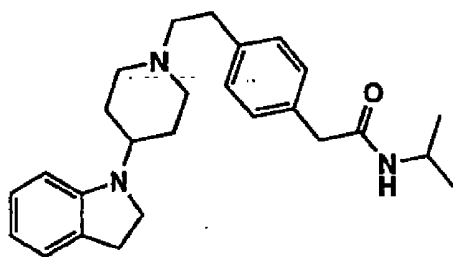
35

Deretter ble oksalsyre (13 mg) tilsatt dertil til å gi det
amorfe oksalat av tittelforbindelsen.
sm.p. (oksalat): 178 - 193°C.
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.78(4H, m), 2.61(2H, m), 2.87(2H, t, J=8.4Hz),
2.94(4H, m), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.34(2H, m), 3.55(1H, m),
5 6.48(1H, d, J=7.6Hz), 6.53(1H, t, J=7.6Hz), 6.98(1H, t,
J=7.6Hz), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 7.31(1H, m), 7.34(2H, d,
J=8.4Hz), 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.93(1H, m).
ESI-masse: 350,1(MH+).

Eksempel 41: Syntese av 1-[1-(4-N-isopropylkarbamoylmetyl-
fenetyl)piperidin-4-yl]indolin



N-isopropyl-4-(2-brometyl)fenylacetamid (0,029 g) ble
behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen
(0,040 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 92,1%).

Deretter ble oksalsyre (5 mg) tilsatt dertil til å gi det
amorfe oksalat av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 88 - 96°C.

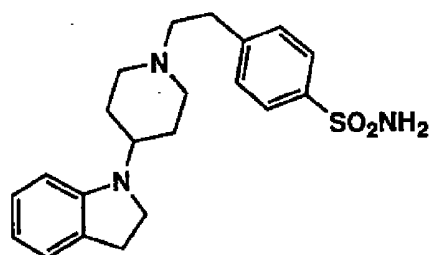
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.64(6H, d, J=6.8Hz), 1.82(4H, m), 2.82-2.92(6H,
m), 3.06(2H, m), 3.31(2H, m), 3.33(2H, s), 3.46(2H, m), 3.63(1H,
m), 9.79(1H, q, J=6.8Hz), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, t, J=8Hz),
35 6.98(1H, t, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.19(4H, s), 7.93(1H,
d, J=8Hz).

ESI-masse: 406,25(MH+).

Eksempel 42: Syntese av 1-[1-(4-sulfamoylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og 4-sulfamoylfenetyl-bromid (400 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (60 mg) som et blekgult pulver (utbytte: 10%).

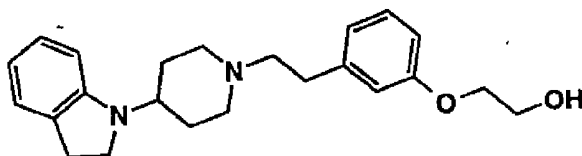
sm.p.: 207 - 210°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.70-1.87(4H, m), 2.11-2.20(2H, m), 2.60-2.66(2H, m), 2.86-2.98(4H, m), 3.08-3.15(2H, m), 3.34-3.45(3H, m), 6.41(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.01-7.08(2H, m), 7.36(2H, d, J=8Hz), 7.85(2H, d, J=8Hz).

FAB-masse 386(MH⁺).

Eksempel 43: Syntese av 1-{1-[3-(2-hydroxyetoksy)fenetyl]-piperidin-4-yl}indolin



3-[2-t-butyldimetylsilyloksy)etoksy]fenetylbromid (0,33 g) ble behandlet som i eksempel 24 til å gi tittelforbindelsen (0,197 g) som en gul olje (utbytte: 53,8%).

Deretter ble oksalsyre (48 mg) tilsatt dertil for å gi oksalatet av tittelforbindelsen.

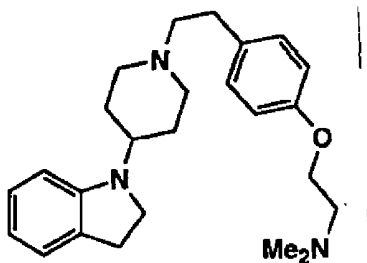
sm.p. (oksalat): 118°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

5 δ(ppm) 1.86(4H, m), 2.88(2H, t, J=8.2Hz), 2.92(4H, m),
3.17(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.2Hz), 3.53(2H, br-d), 3.67(1H, m),
3.71(2H, t, J=9.0Hz), 3.08(2H, t, J=9.0Hz), 6.52(1H, d,
10 J=7.6Hz), 6.55(1H, t, J=7.6Hz), 6.83(2H, m), 6.87(1H, br-s),
6.99(1H, t, J=7.6Hz), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.24(1H, t,
J=8.4Hz).

FAB-masse: 367 (MH⁺).

... 15 Eksempel 44: Syntese av 1-[1-[4-(2-dimetylaminoetoksy)-
fenetyl]piperidin-4-yl]indolin



25 N,N-dimetylformamid (2,5 ml) ble tilsatt til 1-[1-(4-
hydroksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,1 g), kalium-
karbonat (0,081 g) og 2-dimetylaminoetylklorid-hydroklorid
(0,078 g) etterfulgt av omrøring ved 80°C over natten (12
timer). Etter avkjøling ble den oppnådde blanding blandet
30 med etylacetat (200 ml) og lagene ble separert. Det orga-
nisme laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over
vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi
(heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen
35 (0,052 g) som en brun olje (utbytte: 27,0%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen.

sm.p. (hydroklorid): 258 - 259°C.

Hydroklorid

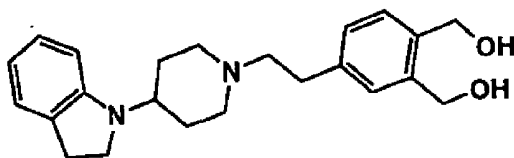
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.87(2H, m), 2.12(2H, m), 2.82(6H, m), 2.91(2H, t,
 5 J=8.4Hz), 3.06(4H, m), 3.21(2H, m), 3.34(2H, t, J=8.4Hz),
 3.48(2H, m), 3.63(2H, br-d), 3.75(1H, m), 4.37(2H, t, J=4.8Hz),
 6.59(1H, d, J=8.0Hz), 6.60(1H, t, J=8.0Hz), 6.98(2H, d,
 10 J=8.6Hz), 7.01(1H, t, J=8.0Hz), 7.05(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(2H,
 d, J=8.6Hz).

ESI-masse: 394,2(MH $^+$).

15 Eksempel 45: Syntese av 1-{1-[3,4-di(hydroksymetyl)fenetyl]-
piperidin-4-yl}indolin

20



25 3,4-di[(t-butyl)dimetylsilyloksymetyl]fenetylbromid (0,421 g)
 ble behandlet som i eksempel 24 til å gi tittelforbindelsen
 (0,318 g) som en blekgul olje (utbytte: 98,6%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil for å gi et salt etter-
 fulgt av rekrySTALLISERING fra etanol for å gi hydrokloridet
 30 (0,617 g) av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller
 (utbytte: 47,1%).

sm.p. (hydroklorid): 178°C.

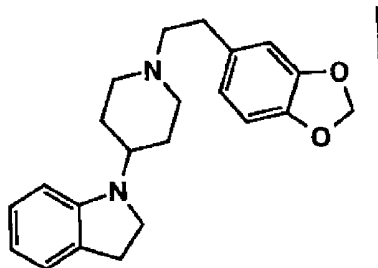
Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.89(2H, m), 1.04(2H, m), 2.90(2H, t, J=8.0Hz),
 5 3.08(4H, m), 3.25(2H, m), 3.33(2H, t, J=8.0Hz), 3.66(2H, br-d),
 3.73(1H, m), 4.50(2H, s), 4.53(2H, s), 6.55(1H, d, J=7.6Hz),
 6.58(1H, t, J=7.6Hz), 7.01(1H, t, J=7.6Hz), 7.04(1H, d,
 10 J=7.6Hz), 7.14(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.32(1H, d, J=1.6Hz),
 7.34(1H, d, J=8.0Hz).

FAB-masse: 367(MH⁺).

15 Eksempel 46: Syntese av 1-{1-[3,4-(metylendioksy)fenetyl]-
piperidin-4-yl}indolin



25 3,4-(metylendioksy)fenyleddiksyre (0,198 g) ble behandlet som
 i eksempel 11 til å gi tittelforbindelsen (0,304 g) som en
 fargeløs olje (utbytte: 89,8%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil for å gi et salt etter-
 30 fulgt av rekrystallisering fra etanol for å gi hydrokloridet
 av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 236°C.

Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

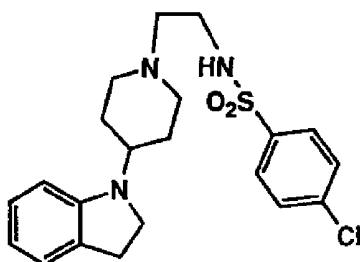
35 δ(ppm) 1.88(2H, br-d), 2.12(2H, m), 2.93(2H, t, J=8.0Hz),
 3.03(4H, m), 3.20(2H, m), 3.37(2H, t, J=8.0Hz), 3.61(2H, br-d),
 3.78(1H, m), 5.99(2H, s), 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 6.88(2H, m),
 7.06(2H, m).

FAB-masse: 361 (MH⁺).

Eksempel 47: Syntese av 1-{1-[2-(4-klorfenylsulfonylamino)-etyl]piperidin-4-yl}indolin

5

10



1-[1-(2-aminoetyl)piperidin-4-yl]indolin (113 mg) ble oppløst i kloroform (3 ml). Under isavkjøling ble 4-klorbensensulfonylklorid (97 mg) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt i 6 timer. Etter tilsetning av vann ble reaksjonsblandingens ekstrahert med kloroform. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat.

Etter avdamping av løsningsmiddelet ble den oppnådde rest (205 mg) rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (metanol/metylenklorid-system) til å gi tittelforbindelsen (134 mg) som en olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

25

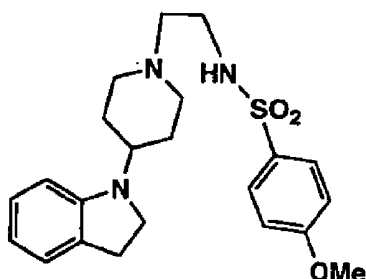
δ(ppm) 1.54-1.66(2H, m), 1.71-1.78(2H, m), 1.99-2.07(2H, m), 2.42(2H, t, J=5.8Hz), 2.70-2.76(2H, m), 2.94-3.02(4H, m), 3.28-3.40(3H, m), 5.30(1H, br-s), 6.36(1H, d, J=8.0Hz), 6.59-6.63(1H, m), 7.00-7.08(2H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.80-7.84(2H, m).

30

FAB-masse: 420 (MH⁺).

Eksempel 48: Syntese av 1-{1-[2-(4-metoksyfenylsulfonylamino)etyl]piperidin-4-yl}indolin

35



5

1-[1-(2-aminoethyl)piperidin-4-yl]indolin (113 mg) ble oppløst
 10 i kloroform (3 ml). Under isavkjøling ble 4-metoksybenzen-
 sulfonylchlorid (95 mg) tilsatt dertil og den oppnådde
 blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etter
 tilsetning av vann ble reaksjonsblandingen ekstrahert med
 kloroform. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning
 15 og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsnings-
 middelet ble den oppnådde rest (80 mg) renset ved NH-silika-
 gelkolonnekromatografi (metanol/metylenklorid-system) til å
 gi tittelforbindelsen (45 mg) som en olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

20

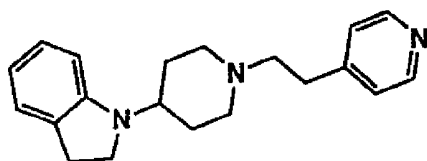
δ(ppm) 1.54-1.76(4H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.40(2H, t,
 J=5.8Hz), 2.67-2.74(2H, m), 2.93-3.00(4H, m), 3.27-3.36(1H, m),
 3.37(2H, t, J=8.4Hz), 3.86(3H, s), 5.19(1H, br-s), 6.36(1H, d,
 25 J=8.0Hz), 6.58-6.62(1H, m), 6.95-7.08(4H, m), 7.78-7.83(2H,
 m).

FAB-masse: 416 (MH⁺).

30

Eksempel 49: Syntese av 1-[1-[2-(4-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl]indolin

35



1-(4-piperidyl)indolin (0,1 g) ble oppløst i etanol (5 ml). Etter tilsetning av 4-vinylpyridin (0,16 ml) ble den oppnådde blanding oppvarmet med tilbaketilbake i en nitrogenatmosfære i 12 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og renses ved silikagelkolonnekromatografi (toluen/acetone-system) til å gi tittelforbindelsen (0,064 g) som en fargeløs olje (utbytte: 42,5%).

Fri forbindelse

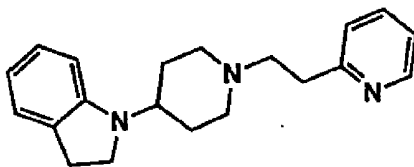
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.74-1.85(4H, m), 2.15(2H, dt, $J=2.8, 12.0\text{Hz}$), 2.64(2H, m), 2.82(2H, m), 2.95(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.10(2H, br-d), 3.39(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.40(1H, m), 6.41(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14(2H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 8.50(2H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$).

Deretter ble saltsyre tilsatt til det ovennevnte produkt for å oppnå hydrokloridet av tittelforbindelsen som et hygroskopisk blekgult amorft faststoff.

FAB-masse: 308 (MH+).

Eksempel 50: Syntese av 1-{1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



2-vinylpyridin (0,16 ml) ble behandlet som i eksempel 49 til å gi tittelforbindelsen (0,041 g) som en fargeløs olje (utbytte: 27,2%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil for å oppnå et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol-isopropyleter blandinger for å oppnå hydrokloridet (0,036 g) av tittelforbindelsen.

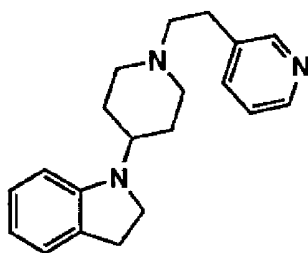
sm.p. (hydroklorid): 258 - 260°C.

Hydroklorid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.89(2H, br-d), 2.16(2H, m), 2.93(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$),
 5 3.20(2H, m), 3.38(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.61(6H, m), 3.83(1H, br-t),
 6.66(2H, m), 7.05(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H,
 m), 8.00(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.47(1H, m), 8.82(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).
 FAB-masse: 308(MH $^+$).

10 Eksempel 51: Syntese av 1-{1-[2-(3-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



20 3-(2-brometyl)pyridin (0,481 g) ble behandlet som i eksempel
 2 til å gi tittelforbindelsen (0,601 g) som en blekgul olje
 (utbytte: 75,5%).

Deretter ble oksalsyre tilsatt dertil for å oppnå et salt
 25 etterfulgt av rekrystallisering fra etanol til å gi oksalatet
 av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 174°C.

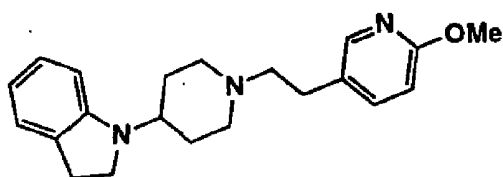
Oksalat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

30 δ (ppm) 1.92(4H, m), 2.87(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.04(4H, m),
 3.10(2H, m), 3.31(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.61(2H, br-d), 3.72(1H, m),
 6.53(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.56(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00(1H, t,
 35 $J=7.6\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{Hz}$),
 7.74(1H, ddd, $J=1.6, 1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.48(1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$),
 8.53(1H, $J=1.6\text{Hz}$).

ESI-masse: 308 (MH+).

Eksempel 52: Syntese av 1-{1-[2-(2-metoksy-5-pyridyl)-etyl]piperidin-4-yl}indolin



1-brom-2-(2-metoksypyridin-5-yl)etan (1,221 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (1,394 g) som en blekgul olje (utbytte: 82,6%).

Deretter ble oksalsyre (0,372 g) tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol for å oppnå oksalatet av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 173°C.

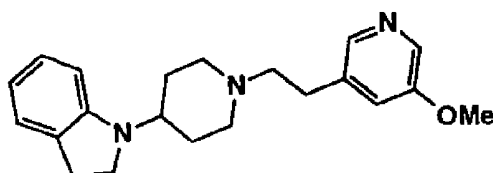
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-1.95(4H, br-d), 2.88(2H, t, J=8.4Hz), 2.94(4H, m), 3.15(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.53(2H, br-d), 3.68(1H, m), 3.83(3H, s), 6.52(1H, d, J=8.0Hz), 6.55(1H, t, J=8.0Hz), 6.81(1H, d, J=8.4Hz), 6.99(1H, t, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=2.4Hz).

FAB-masse: 338 (MH+).

Eksempel 53: Syntese av 1-{1-[2-(3-metoksypyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



5-(2-brometyl)-3-metoksyppyridin (0,181 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (1,104 g) som en gul olje (utbytte: 37,1%).

Deretter ble oksalsyre (28 mg) tilsatt dertil for å oppnå et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol for å oppnå oksalatet (0,077 g) av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 220°C.

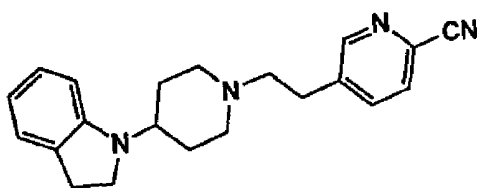
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.89(4H, m), 2.88(2H, t, J=8.4Hz), 3.99(2H, m),
3.22(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.54(2H, br-d), 3.68(1H, m),
3.83(3H, s), 6.52(1H, d, J=7.6Hz), 6.55(1H, t, J=7.6Hz),
6.99(1H, t, J=7.6Hz), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.35(1H, t,
J=2.0Hz), 8.11(1H, t, J=2.0Hz), 8.19(1H, t, J=2.0Hz).

FAB-masse: 338 (MH⁺).

Eksempel 54: Syntese av 1-{1-[2-(2-cyanopyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



1-brom-2-(2-cyanopyridin-5-yl)etan (0,406 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,068 g) som en blekgul olje (utbytte: 9,7%).

Deretter ble oksalsyre (18 mg) tilsatt dertil for å oppnå et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol for å oppnå oksalatet av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 136°C.

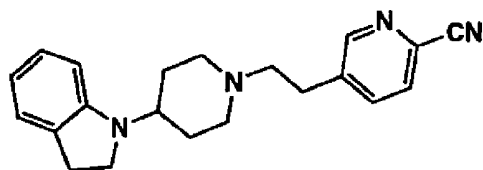
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.82(4H, m), 2.81(2H, m), 2.87(2H, t, J=8.2Hz),
3.07(2H, m), 3.14(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.2Hz), 3.44(2H, br-d),
5 3.63(1H, m), 6.51(1H, d, J=7.6Hz), 6.54(1H, t, J=7.6Hz),
6.99(1H, t, J=7.6Hz), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 8.01(2H, m),
8.71(1H, d, J=1.6Hz).

10 FAB-masse: 333 (MH+).

Eksempel 55: Syntese av 1-{1-[2-(2-hydroksymetylpyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



20 1-{1-[2-(2-cyanopyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin
(0,103 g) ble oppløst i toluen (1,5 ml). I en nitrogen-
atmosfære ved -78°C ble en 1,5 M oppløsning (0,44 ml) av
diisobutylaluminiumhydrid i toluen tilsatt dertil og den
oppnådde blanding ble omrørt under de samme betingelser i
25 1 time. Deretter ble reaksjonsblandingen helt inn i en 5%
vandig oppløsning av svovelsyre og gjort basisk med en vandig
oppløsning av natriumhydroksyd. Deretter ble dietyleter
tilsatt og lagene ble separert. Det organiske laget ble
vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesium-
30 sulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittel-
forbindelsen (0,066 g) som en gul olje (utbytte: 64,5%).
Fri forbindelse

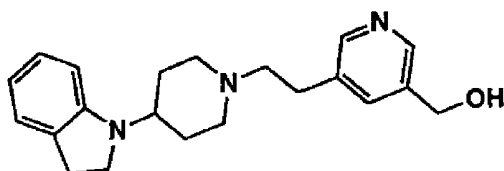
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.79 (4H, m), 2.13 (2H, dt, J=2.8, 8.0Hz), 2.60 (2H,
5 m), 2.80 (2H, m), 2.97 (2H, d, J=8.4Hz), 3.10 (2H, br-d), 3.39 (2H,
t, J=8.4Hz), 3.40 (1H, m), 3.95 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.6Hz),
6.60 (1H, t, J=7.6Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6Hz), 7.05 (1H, d,
10 J=7.6Hz), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz),
8.42 (1H, d, J=2.0Hz).

ESI-masse: 338,3 (MH⁺).

15 Deretter ble oksalsyre (18 mg) tilsatt til det ovennevnte
produkt for å oppnå oksalatet av tittelforbindelsen som et
hygroskopisk amorft faststoff.

20 Eksempel 56: Syntese av 1-{1-[2-(3-hydroksymetylpyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



25 5-(2-brometyl)-3-(t-butyl)dimetylsilyloksymetylpyridin
(0,248 g) ble behandlet som i eksempel 24 til å gi tittel-
forbindelsen (0.150 g) som en blekgul olje (utbytte: 61,4%).

30 Deretter ble oksalsyre (40 mg) tilsatt dertil for å oppnå et
salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol for å oppnå
oksalatet (0,143 g) av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 177°C.

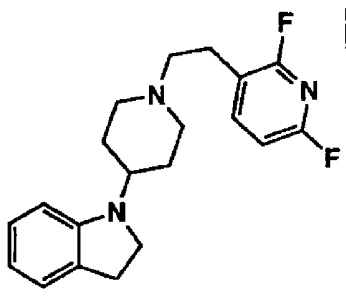
35 Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.89(4H, m), 2.88(2H, t, J=8.4Hz), 3.01(2H, m),
 3.22(2H, m), 3.32(2H, t, J=8.4Hz), 3.57(2H, br-d), 3.69(1H, m),
 4.53(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.6Hz), 6.56(1H, t, J=7.6Hz),
 6.99(1H, t, J=7.6Hz), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, s),
 8.39(1H, d, J=1.8Hz), 8.41(1H, d, J=1.8Hz).

FAB-masse: 338(MH⁺).

Eksempel 57: Syntese av 1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)-piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og 2,6-difluor-3-brom-
 etylpyridin (330 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi
 hydrokloridet (270 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt
 pulver (utbytte: 47%).

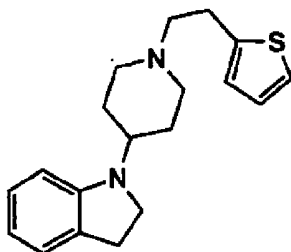
sm.p. (hydroklorid): 202 - 204°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.82-1.91(2H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.88(2H, t,
 J=8Hz), 3.03-3.16(4H, m), 3.24-3.34(4H, m), 3.58-3.66(2H, m),
 3.68-3.78(1H, m), 6.54-6.61(2H, m), 6.96-7.05(2H, m), 7.17-
 7.22(1H, m), 8.10-8.18(1H, m).

FAB-masse: 344(MH⁺).

Eksempel 58: Syntese av 1-{1-[2-(2-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



10 1-(4-piperidyl)indolin (0,1 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,057 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 37,2%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil for å oppnå et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol-isopropyleter blandinger for å oppnå hydrokloridet av tittelforbindelsen i form av fargeløse krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 243°C.

Hydroklorid

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

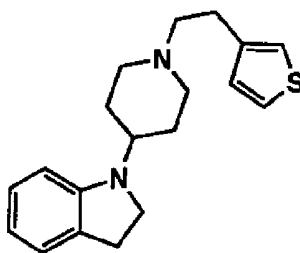
δ(ppm) 1.88(2H, br-d), 2.15(2H, m), 2.93(2H, t, J=8.4Hz),

3.09(2H, m), 3.34(6H, m), 3.64(2H, br-d), 3.78(1H, tt, J=3.6, 12Hz), 6.66(2H, m), 7.00(2H, m), 7.06(2H, m), 7.42(1H, dd, J=1.2,

25 4.8Hz).

FAB-masse: 313 (MH⁺).

Eksempel 59: Syntese av 1-{1-[2-(3-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



3-(2-brometyl)tiofen (0,19 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,105 g) som en fargeløs olje (utbytte: 68,6%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol-isopropyleter blandinger til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.

sm.p. (hydroklorid): 248°C.

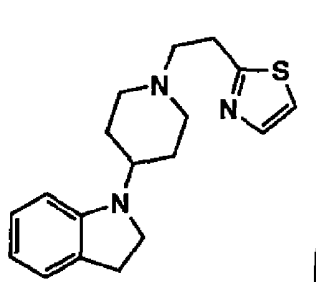
Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.88(2H, br-d), 2.04(2H, m), 2.90(2H, t, J=8.4Hz), 3.08(4H, m), 3.30(2H, m), 3.32(2H, t, J=8.4Hz), 3.63(2H, br-d), 3.74(1H, m), 6.56(1H, d, J=7.6Hz), 6.58(1H, t, J=7.6Hz), 7.00(1H, t, J=7.6Hz), 7.04(1H, d, J=7.6Hz), 7.08(1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 7.34(1H, m), 7.55(1H, dd, J=2.8, 4.8Hz).

FAB-masse: 313(MH+).

Eksempel 60: Syntese av 1-[1-(2-tiazolyletyl)piperidin-4-yl]indolin



2-(2-brometyl)tiazol (0,46 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,102 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 14,4%).

Deretter ble oksalsyre (15 mg) tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol-aceton blandinger til å gi oksalatet av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.

sm.p. (oksalat): 149°C.

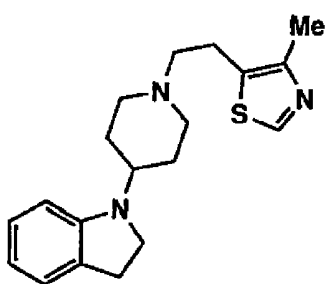
Oksalat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

$\delta(\text{ppm})$ 1.85(2H, m), 2.86(2H, m), 2.87(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
3.30(2H, m), 3.31(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.40(4H, m), 3.47(2H, br-d),
5 3.63(1H, m), 6.50(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.55(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
6.99(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.65(1H, d,
 $J=3.6\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$).

FAB-masse: 314(MH+).

Eksempel 61: Syntese av 1-[1-(4-metyl-5-tiazolyletyl)-
piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og 4-metyl-5-tiazol-
etyl bromid (310 mg) oppnådd på samme måte som i fremstil-
lingseksempel 1 ble behandlet som i eksempel 2 til å gi
25 hydrokloridet (140 mg) av tittelforbindelsen som et grått
pulver (utbytte: 26%).

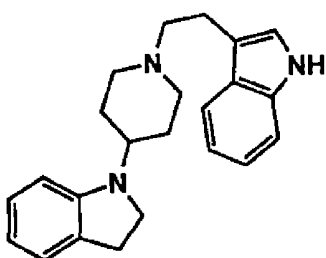
sm.p. (hydroklorid): 222 - 225°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

30 $\delta(\text{ppm})$ 1.82-1.89(2H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.37(3H, s),
2.87(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.01-3.12(2H, m), 3.15-3.33(6H, m),
3.60-3.76(3H, m), 6.51-6.60(2H, m), 6.95-7.03(2H, m), 8.93(1H,
s).

FAB-masse: 328(MH+).

Eksempel 62: Syntese av 1-{1-[(indol-3-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og 3-(2-brometyl)indol (340 mg) oppnådd på samme måte som i fremstillingseksempel 1 ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (410 mg) av tittelforbindelsen som et brunt pulver (utbytte: 72%).

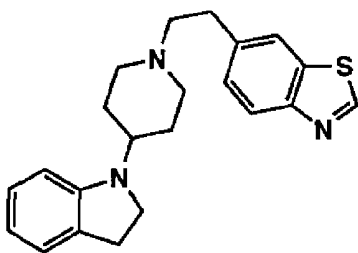
sm.p. (hydroklorid): 240°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.82-1.91(2H, m), 1.93-2.08(2H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.07-3.20(4H, m), 3.27-3.36(4H, m), 3.65-3.76(3H, m), 6.51-6.58(2H, m), 6.96-7.04(3H, m), 7.06-7.11(1H, m), 7.24(1H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, d, J=8Hz).

FAB-masse: 346(MH+).

Eksempel 63: Syntese av 1-{1-[2-(6-benzotiazolyl)-etyl]piperidin-4-yl}indolin



6-(2-brometyl)benzotiazol (0,073 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,084 g) som en blekgul olje (utbytte: 70,0%).

Deretter ble oksalsyre (21 mg) tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol til å gi oksalatet av tittelforbindelsen.

sm.p. (oksalat): 197°C.

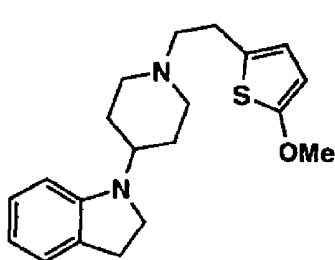
5 Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.87(4H, m), 2.88(2H, t, J=8.4Hz), 2.95(2H, m),
3.13(2H, m), 3.25(2H, m), 3.32(2H, t, J=8.4Hz), 3.56(2H, m),
10 3.68(1H, m), 6.52(1H, d, J=8.0Hz), 6.55(1H, t, J=8.0Hz),
6.99(1H, t, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, dd, J=1.6,
8.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 8.09(1H, d, J=1.6Hz), 9.37(1H,
15 s).

FAB-masse: 364(MH+).

20 Eksempel 64: Syntese av 1-[1-(5-metoksy-2-tienyl)etyl]-piperidin-4-yllindolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og (5-metoksy-2-tienyl)-
30 etylbromid (400 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (260 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 46%).

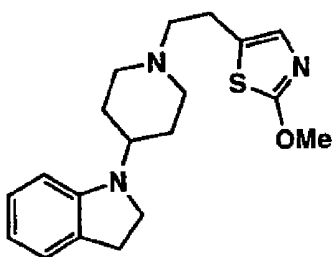
sm.p. (hydroklorid): 204°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

35 δ(ppm) 1.80-1.89(2H, m), 2.00-2.11(2H, m), 2.90(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.28(6H, m), 3.32(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.62(2H, m), 3.67-3.78(1H, m), 3.80(3H, s), 6.13(1H, d, J=4Hz), 6.56-6.60(3H, m), 6.97-7.04(2H, m), 10.79(1H, br-s).

FAB-masse: 343 (MH+).

Eksempel 65: Syntese av 1-[1-(2-metoksy-5-tiazolyl)-
 5 etyl]piperidin-4-yl]indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og (2-metoksy-5-tiazolyl)-
 etylbromid (380 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi
 15 hydrokloridet (340 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt
 pulver (utbytte: 60%).

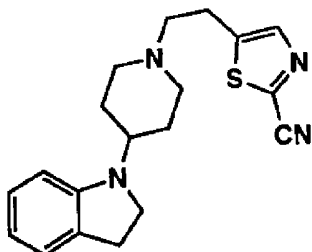
sm.p. (hydroklorid): 207°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

20 δ(ppm) 1.80-1.86(2H, m), 1.92-2.03(2H, m), 2.89(2H, t,
 J=8Hz), 3.00-3.12(2H, m), 3.15-3.32(6H, m), 3.67-3.75(3H, m),
 3.95(3H, s), 6.50-6.59(2H, m), 6.94-7.07(3H, m), 10.36(1H,
 br-s).

25 FAB-masse: 344 (MH+).

Eksempel 66: Syntese av 1-[1-(2-cyano-5-tiazolyl)etyl]-
 30 piperidin-4-yl]indolin



35

1-(piperidin-4-yl)indolin (190 mg) og (2-cyano-5-tiazolyl)-
 etylbromid (200 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi

hydrokloridet (21 mg) av tittelforbindelsen som et grått pulver (utbytte: 6,1%).

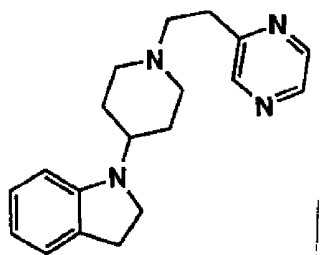
sm.p. (hydroklorid): 209 - 211°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-2.00(4H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.01-3.15(2H, m), 3.30(2H, t, J=8Hz), 3.36-3.78(7H, m), 6.49-6.55(2H, m), 6.92-7.03(2H, m), 8.02(1H, s).

FAB-masse: 339(MH+).

Eksempel 67: Syntese av 1-(1-pyrazinyletylpiperidin-4-yl)-indolin



En oppløsning av 1-(piperidin-4-yl)indolin (500 mg) og vinylpyrazin (260 mg) i o-diklorbenzen (5 ml) ble oppvarmet ved 180°C i 3 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) og behandlet på vanlig måte til å gi oksalatet (90 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 9,0%).

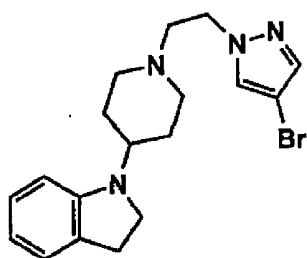
sm.p. (oksalat): 168 - 170°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.75-1.83(4H, m), 2.80-2.91(4H, m), 3.11-3.20(2H, m), 3.21-3.33(4H, m), 3.41-3.52(2H, m), 3.55-3.69(1H, m), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.53(1H, t, J=8Hz), 6.95-7.00(2H, m), 8.53(1H, s), 8.57-8.59(1H, m), 8.63(1H, s).

FAB-masse: 309(MH+).

Eksempel 68: Syntese av 1-{1-[2-(4-brompyrazol-1-yl)-etyl]piperidin-4-yl}indolin



1-(4-piperidyl)indolin (162 mg) og 1-(2-brometyl)-4-brompyrazol (200 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (372 mg) av tittelforbindelsen som beige krystaller (utbytte: 67%).

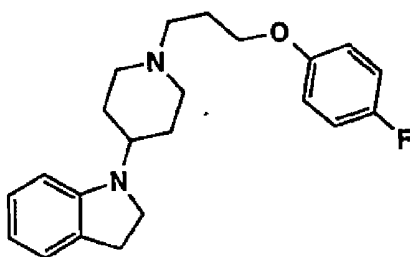
sm.p.: (hydroklorid): 210 - 212°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83(2H, d, J=11.6Hz), 2.00-2.12(2H, m), 2.88(2H, t, J=8.4Hz), 3.07(2H, q, J=11.2Hz), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.46-3.54(4H, m), 3.66-3.76(1H, m), 4.63(2H, t, J=6.8Hz), 6.56-6.64(2H, m), 6.97-7.06(2H, m), 7.64(1H, s), 8.11(1H, s), 11.10(1H, br-s).

ESI-masse: 351(MH⁺).

Eksempel 69: Syntese av 1-{1-[3-(4-fluorfenoksy)propyl]piperidin-4-yl}indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg) og 1-brom-3-(4-fluorfenoksy)propan (420 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (330 mg) av tittelforbindelsen som hvite nåler (utbytte: 56%).

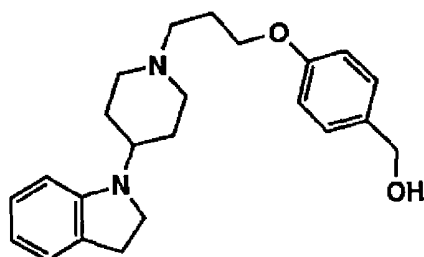
sm.p. (hydroklorid): 207 - 210°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.80-1.87(2H, m), 1.91-2.20(4H, m), 2.88(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.00-3.11(2H, m), 3.13-3.21(2H, m), 3.30(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.52-3.61(2H, m), 3.66-3.77(1H, m), 4.04(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.49-6.70(2H, m), 6.92-7.03(4H, m), 7.08-7.15(2H, m).

FAB-masse: 355 (MH+).

Eksempel 70: Syntese av 1-{1-[3-(4-hydroksymetylphenoksy)-propyl]piperidin-4-yl}indolin



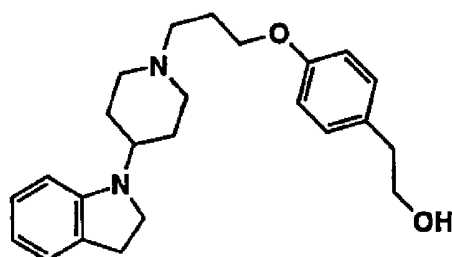
1-(4-piperidyl)indolin (263 mg) og 4-(3-brompropoksy)benzylalkohol (389 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (422 mg) som et blekorange amorft faststoff (utbytte: 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.20-2.35(4H, m), 2.47-2.73(4H, m), 2.55(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.07(2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.35-3.43(1H, m), 3.38(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 4.02(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.62(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, dt, $J=7.4\text{Hz}$, 0.8Hz), 6.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04(1H, ddd, $J=8\text{Hz}$, 7.4Hz , 0.8Hz), 7.05(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

ESI-masse: 367 (MH+).

Eksempel 71: Syntese av 1-{1-[3-(4-hydroksyetylphenoksy)-propyl]piperidin-4-yl}indolin

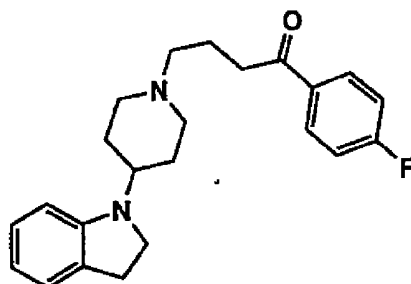


1-(4-piperidyl)indolin (303 mg) og 4-(3-brompropoksy)fenetyl-alkohol (389 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (500 mg) av tittelforbindelsen som et beige amorft faststoff (utbytte: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.84(2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.40-2.22(4H, m), 2.63(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.05(2H, q, $J=10.4\text{Hz}$), 3.12-3.19(2H, m), 3.33(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.52(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.52-3.60(2H, m), 3.70-3.80(1H, m), 4.01(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.58-6.68(2H, br-t), 6.83(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.80(1H, br-s).
ESI-masse: 381(MH $^+$).

Eksempel 72: Syntese av 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oksobutyl]piperidin-4-yl}indolin



1-(piperidin-4-yl)indolin (1,0 g) og 4-klor-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon (1,1 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (0,5 g) (utbytte: 27%).

En del av dette produkt ble deretter behandlet på vanlig måte til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

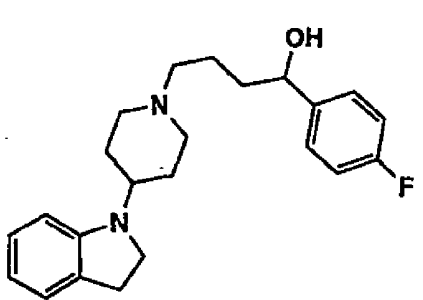
sm.p. (hydroklorid): 213°C (spalting).

⁵ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.80-1.88(2H, m), 1.94-2.10(4H, m), 2.88(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.10(4H, m), 3.19(2H, t, J=8Hz), 3.30(2H, t, J=8Hz), 3.50-3.60(2H, m), 3.67-3.78(1H, m), 6.52-6.58(2H, m),
 10 6.96-7.03(2H, m), 7.34-7.39(2H, m), 8.03-8.07(2H, m).

FAB-masse: 367(MH⁺).

15 Eksempel 73: Syntese av 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)4-hydroksy-butyl]piperidin-4-yl}indolin



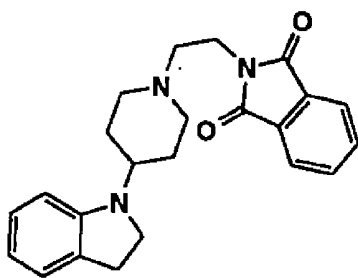
25 Natriumborhydrid (38 mg) ble tilsatt til en oppløsning av 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oksobutyl]piperidin-4-yl}indolin (320 mg) i etanol (20 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt i 5 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det
 30 organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten ble rensed ved silikagelkolonne-kromatografi (heksan/etylacetat-system) og behandlet på vanlig måte til å gi hydrokloridet (250 mg) av tittel-
 35 forbindelsen som et grått pulver (utbytte: 71%).
 sm.p. (hydroklorid): 174 - 175°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.55-2.00(6H, m), 2.87(2H, t, J=8Hz), 2.95-3.05(4H,
 5 m), 3.28(2H, t, J=8Hz), 3.46-3.54(2H, m), 3.62-3.71(1H, m),
 4.57(1H, t, J=6Hz), 6.49-6.56(2H, m), 6.95-7.02(2H, m),
 7.11-7.16(2H, m), 7.34-7.38(2H, m), 9.71(1H, br-s).

10 FAB-masse: 369(MH⁺).

Eksempel 74: Syntese av 1-[1-(ftalimido-1-yl)etyl]piperidin-4-yllindolin

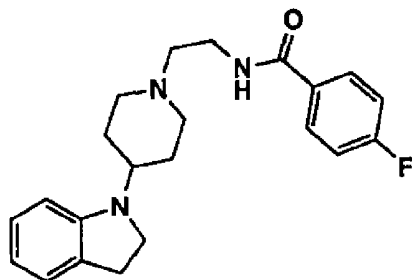


15 1-(piperidin-4-yl)indolin (500 mg) og N-(2-brometyl)ftalimid
 (750 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelfor-
 bindelsen (520 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 55%).

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.59-1.81(4H, m), 2.09-2.20(2H, m), 2.68(2H, t,
 J=7Hz), 2.90(2H, t, J=8Hz), 3.08-3.15(2H, m), 3.30-3.41(1H, m),
 3.32(2H, t, J=8Hz), 3.83(2H, t, J=7Hz), 6.38(1H, d, J=8Hz),
 30 6.59(1H, t, J=8Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.68-7.73(2H, m),
 7.80-7.87(2H, m).

Eksempel 75: Syntese av 1-[1-(4-fluorbenzamido)etyl]piperidin-4-yl]indolin



En oppløsning av 1-[1-(ftalimido-1-yl)etyl]piperidin-4-yl]-indolin (520 mg) og hydrazin (100 mg) i etanol (20 ml) ble oppvarmet med tilbakesløp i 5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble de resulterende krystallinske presipitater avfiltrert og filtratet ble konsentrert. Den oppnådde rest ble blandet med metylenklorid (30 ml), en 2 N vandig oppløsning (5 ml) av natriumhydroksyd og 4-fluorbenzoylchlorid (250 mg) etterfulgt av kraftig omrøring av den oppnådde blanding ved romtemperatur. Etter 1 time ble reaksjonsblanding fortennet med metylenklorid og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid. Således ble hydrokloridet (160 mg) av tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt pulver (utbytte: 28%).

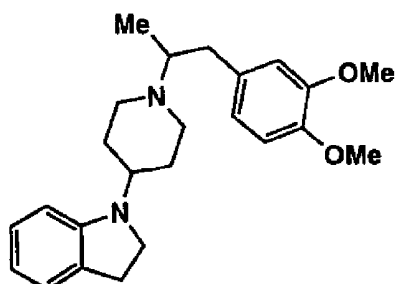
sm.p. (hydroklorid): 221°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-2.02(4H, m), 2.88(2H, t, J=8Hz), 3.02-3.15(2H, m), 3.20-3.31(4H, m), 3.60-3.75(5H, m), 6.49-6.56(2H, m), 6.95-7.02(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.94-7.99(2H, m), 8.86(1H, t, J=6Hz).

FAB-masse: 368 (MH⁺).

Eksempel 76: Syntese av 1-{1-[1-(3,4-dimetoksyfenyl)propan-2-yl]piperidin-4-yl}indolin



En blanding av 1-(piperidin-4-yl)indolin (300 mg), 3,4-dimetoksyfenylacetone (870 mg), natriumcyanoborhydrid (280 mg) og molekylsil (1,0 g) i metanol (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 døgn. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert og konsentrert under redusert trykk, vann og etylacetat ble tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte. Således ble hydrokloridet (220 mg) av tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt pulver (utbytte: 35%).

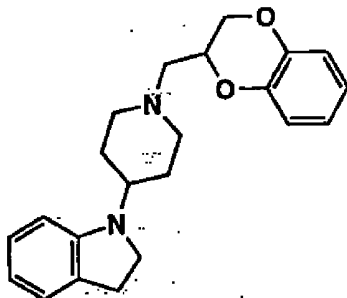
sm.p. (hydroklorid): 245°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.00(3H, d, J=7Hz), 1.82-1.91(2H, m), 2.01-2.13(2H, m), 2.55-2.63(1H, m), 2.88(2H, t, J=8Hz), 3.17-3.28(4H, m), 3.43-3.61(4H, m), 3.71(3H, s), 3.74(3H, s), 3.76-3.83(1H, m), 6.52-6.56(2H, m), 6.75-6.78(1H, m), 6.87-6.90(2H, m), 6.98-7.03(2H, m), 9.90(1H, br-s).

FAB-masse: 381(MH⁺).

Eksempel 77: Syntese av 1-{1-[1-(1,4-benzodioksan-2-yl)-metyllpiperidin-4-yl]}indolin



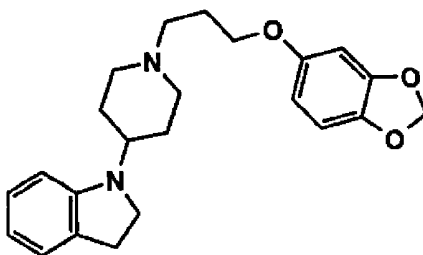
1-(4-piperidyl)indolin (303 mg) og 2-brometyl-1,4-benzodioxan (344 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (372 mg) av tittelforbindelsen som beige krystaller (utbytte: 67%).
sm.p. (hydroklorid): 200 - 205°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.88(2H, d, J=12.4Hz), 2.10-2.25(2H, m), 2.92(2H, t, J=8.4Hz), 3.13-3.58(7H, m), 3.72-3.82(2H, m), 4.05(1H, dd, J=11.4Hz, 6.8Hz), 4.34(1H, dd, J=11.4Hz, 2Hz), 4.90-4.95(1H, m), 6.67(1H, d, J=6.8Hz), 6.68(1H, dd, J=6.8Hz, 6.6Hz), 6.84-6.96(4H, m), 7.04(1H, dd, J=9Hz, 7.6Hz), 7.08(1H, d, J=7.6Hz), 11.40(1H, br-s).

ESI-masse: 351(MH⁺).

Eksempel 78: Syntese av 1-{1-[3-(3,4-metylendioksyfenoksy)-propyllpiperidin-4-yl]}indolin



1-(4-piperidyl)indolin (303 mg) og 3-brompropoksy-1,2-metylendioksybenzen (389 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (443 mg) av tittelforbindelsen som blekblå krystaller (utbytte: 73%).

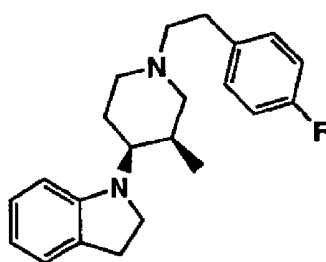
5 sm.p. (hydroklorid): 210 - 212°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.84(2H, d, J=11.6Hz), 1.98-2.18(4H, m), 2.88(2H, t, J=8.4Hz), 3.05(2H, q, J=11.6Hz), 3.11-3.20(2H, m), 3.30(2H, t, J=8.4Hz), 3.57(2H, d, J=11.6Hz), 3.72(1H, m), 3.97(2H, t, J=6Hz), 5.94(2H, s), 6.37(1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 6.57(1H, t, J=7.6Hz), 6.63(1H, d, J=2.8Hz), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 6.99(1H, t, J=7.6Hz), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 10.45(1H, br-s).

ESI-masse: 381 (MH⁺).

20 Eksempel 79: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-metyl-piperidin-4-yl]indolin



30 Indolin (238 mg), 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-3-metyl-4-piperidon (588 mg) oppnådd i fremstillingseksempel 40-5 og triacetoksyliert natriumborhydrid (1,19 g) ble behandlet som i eksempel 101 til å gi tittelforbindelsen (100 mg) som en gul olje (utbytte: 15%).

35 sm.p. (oksalat): 229 - 230°C.

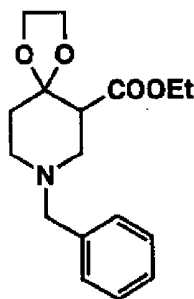
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.09(3H, d, J=6.5Hz), 1.69(1H, m), 2.10(2H, m),
 5 2.26(1H, br-d), 2.30(1H, m), 2.47(1H, m), 2.56(1H, m), 2.74(2H,
 m), 2.81(1H, br-d), 2.98(3H, m), 3.42(1H, m), 3.56(1H, q,
 J=9.0Hz), 3.64(1H, m), 6.31(1H, br-d), 6.54(1H, br-t), 6.96(2H,
 10 br-d), 7.03(2H, m), 7.17(2H, m).

FAB-masse: 339(MH⁺).

Eksempel 80-1: Syntese av 1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-
piperidon

15 (80-1-1) Etyl-1-benzyl-4,4-etylendioksy-3-piperidin-
karboksylat

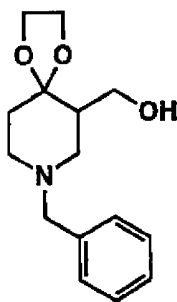


25 p-toluensulfonsyremonohydrat (1,5 g) ble tilsatt til en
 oppløsning (600 ml) av etyl-1-benzyl-4-okso-3-piperidin-
 karboksylat (CAS registreringsnr. 1454-53-1, 44,7 g) og
 etylenglykol (100 ml) i toluen og den oppnådde blanding ble
 oppvarmet under tilbakeløp over natten. Etter avkjøling av
 30 blandingen til romtemperatur ble isvann (500 ml) og en mettet
 vandig oppløsning (300 ml) av natriumbikarbonat tilsatt
 dertil etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat (400 ml) i 3
 timer. Den organiske fase ble vasket påfølgende med vann
 (200 ml) to ganger og saltoppløsning (300 ml) og tørket over
 35 vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble rensset ved silikagel-
 kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi
 tittelforbindelsen (30,4 g) som en gul olje (utbytte: 66%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.22(3H, t, J=6.0Hz), 1.74(1H, m), 1.98(1H, m),
 5 2.48(1H, m), 2.68(2H, m), 2.82(2H, m), 3.49(1H, d, J=11.0Hz),
 3.57(1H, d, J=11.0Hz), 3.89(1H, d, J=7.0Hz), 3.96(3H, m),
 4.13(2H, q, J=6.0Hz), 7.22-7.32(5H, m).

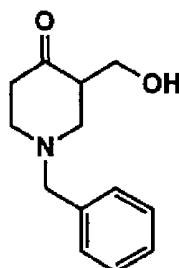
10 (80-1-2) 1-benzyl-4,4-etylendioksy-3-piperidinmetanol



20 I en strøm av nitrogen ble litiumaluminiumhydrid (702 mg)
 forsiktig tilsatt til isavkjølt tørr tetrahydrofuran
 (100 ml). Inn i den oppnådde blanding ble det dråpevis sakte
 tilsatt en oppløsning av etyl-1-benzyl-4,4-etylendioksy-3-
 piperidinkarboksylat (4,58 g) oppnådd i ovennevnte tetra-
 25 hydrofuran (30 ml). Den oppnådde blanding ble gradvis
 oppvarmet og videre omrørt ved romtemperatur over natten.
 Under isavkjøling ble vann (0,7 ml), en 5 N vandig oppløsning
 (2,1 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (2,1 ml) på-
 følgende tilsatt forsiktig til reaksjonsblandingen. Deretter
 30 ble den oppnådde blanding tørket over vannfritt natriumsulfat
 og filtrert gjennom kiselgur etterfulgt av konsentrering
 under redusert trykk. Således ble tittelforbindelsen
 (4,03 g) oppnådd som en fargeløs olje (utbytte: 100%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

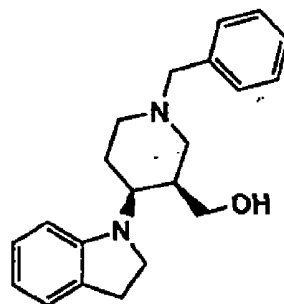
35 δ(ppm) 1.67(1H, m), 1.92(1H, m), 2.01(1H, m), 2.43-2.66(3H,
 m), 2.70(1H, br-d), 3.49(2H, s), 3.77(1H, d, J=11.0Hz), 3.83(1H,
 d, J=11.0Hz), 3.96(4H, br-s), 7.23-7.33(5H, m).

(80-1-3) 1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-piperidon

5
10 1-benzyl-4,4-etylendioksy-3-piperidinmetanol (960 mg) ble
oppløst under isavkjøling i et blandet løsningsmiddel av vann
(10 ml) og konsentrert svovelsyre (6 ml). Den oppnådde
blanding ble gradvis oppvarmet til romtemperatur og ytter-
ligere omrørt i 1 døgn. Under isavkjøling ble en 5 N vandig
15 oppløsning av natriumhydroksyd tilsatt til blandingen for å
justeres til ca. pH 8. Etter ekstraksjon med kloroform
(50 ml) to ganger, ble blandingen vasket påfølgende med vann
og saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen
20 (710 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 89%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.47(2H, m), 2.60(2H, m), 2.70(1H, m), 3.01(2H, m),
25 3.62(2H, s), 3.71(1H, dd, J=7.5Hz, 13.5Hz), 3.76(1H, br-d),
7.25-7.37(5H, m).

Eksempel 80-2: Syntese av cis-1-(1-benzyl-3-hydroksymetyl-
piperidin-4-yl)indolin

35
Indolin (238 mg), 1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-piperidon
(548 mg) og triacetoksyliert natriumborhydrid (1,19 g) ble

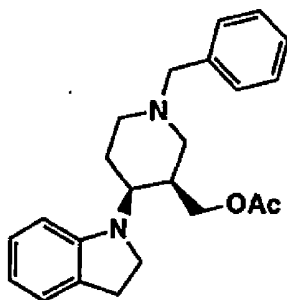
behandlet som i eksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (140 mg) som et gult pulver (utbytte: 22%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.79(1H, br-d), 2.08(1H, br-s), 2.14(1H, dt, J=2.8Hz, 12.0Hz), 2.49(1H, br-d), 2.54(1H, dt, J=4.5Hz, 12.0Hz), 3.02(3H, m), 3.14(1H, br-d), 3.49(1H, d, J=12.0Hz), 3.55(1H, d, J=12.0Hz), 3.56(1H, t, J=12.5Hz), 3.64(1H, q, J=9.0Hz), 3.82(2H, m), 3.97(1H, br-d), 6.28(1H, d, J=7.5Hz), 6.56(1H, t, J=7.5Hz), 7.00(1H, t, J=7.5Hz), 7.04(1H, d, J=7.5Hz), 7.27-7.37(5H, m).

Eksempel 81-1: Syntese av cis-1-(3-acetoksymetylpiperidin-4-yl)indolin

(81-1-1) cis-1-(1-benzyl-3-acetoksymetylpiperidin-4-yl)-indolin

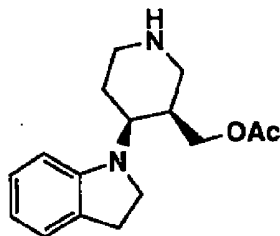


Under isavkjøling ble trietylamin (111 mg) og acetylklorid (86 mg) tilsatt til en oppløsning av cis-1-(1-benzyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin (322 mg) i tetrahydrofuran (3 ml). Den oppnådde blanding ble omrørt under isavkjøling i 30 min. og deretter ved romtemperatur i ytterligere 1 time. Deretter ble etylacetat (15 ml) tilsatt dertil etterfulgt av filtrering gjennom kiselgur. Etter fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble resten renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (340 mg) som en gul olje (utbytte: 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.76(1H, br-d), 1.83(3H, s), 1.99-2.20(3H, m),
2.44(1H, m), 2.92-3.03(4H, m), 3.40(1H, d, J=13.0Hz), 3.48-
5 3.56(3H, m), 3.58(1H, d, J=13.0Hz), 4.13(1H, dd, J=4.2Hz,
10.0Hz), 4.63(1H, t, J=10.0Hz), 6.31(1H, d, J=7.5Hz), 6.57(1H,
t, J=7.5Hz), 7.02(2H, m), 7.21-7.31(5H, m).

10 (81-1-2) cis-1-(3-acetoksymetylpiperidin-4-yl)indolin



Under isavkjøling ble en oppløsning av 1-kloretylklorformat
(135 mg) i dikloretan (1 ml) tilsatt til en oppløsning av
20 cis-1-(1-benzyl-3-acetoksymetylpiperidin-4-yl)indolin
(340 mg) i dikloretan (5 ml). Etter omrøring i 30 min. ble
blandingen oppvarmet med tilbaketiløp i 1 time. Deretter ble
den avkjølt og konsentrert under redusert trykk. Etter til-
setning av metanol (10 ml) dertil ble blandingen omrørt ved
25 50°C i 10 min. og oppvarmet med tilbaketiløp i 30 min. Den ble
deretter avkjølt til romtemperatur igjen og konsentrert under
 redusert trykk. Etter tilsetning av en mettet vandig opp-
 løsnings (10 ml) av natriumbikarbonat ble blandingen ekstra-
 hert med kloroform (15 ml) tre ganger. Den organiske fase
30 ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert
under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (290 mg) som
et gult pulver (utbytte: 100%).

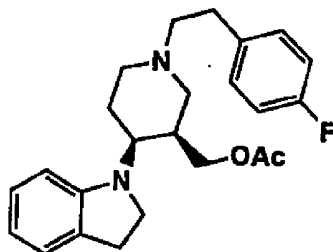
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

35 δ(ppm) 1.94(1H, dd, J=4.5Hz, 13.0Hz), 1.99(3H, s), 2.45(1H,
m), 2.79(1H, dt, J=3.0Hz, 12.0Hz), 2.87(1H, dd, J=3.0Hz,
12.5Hz), 2.97(3H, m), 3.19(1H, br-d), 3.26(1H, br-d, J=13.5Hz),
3.55(2H, t, J=9.0Hz), 3.64(1H, td, J=5.0Hz, 12.5Hz), 4.20(1H,

dd, $J=4.5\text{Hz}$, 11.5Hz), $4.56(1\text{H}, \text{t}, J=10.5\text{Hz})$, $6.34(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{Hz})$, $6.58(1\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz})$, $7.03(2\text{H}, \text{m})$.

5 Eksempel 81-2 Syntese av cis-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl]indolin

(81-2-1) cis-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-acetoksymetylpiperidin-4-yl]indolin

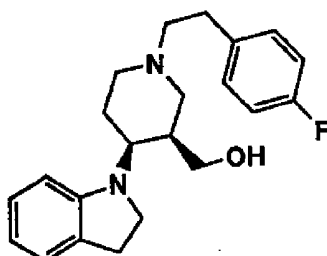


cis-1-(3-acetoksymetylpiperidin-4-yl)indolin (280 mg) ble
oppløst i dimetylformamid (4 ml) og metanol (1 ml). Til den
opnådde oppløsning ble det tilsatt trietylamin (222 mg) og
20 4-fluorfenetylbromid (285 mg) etterfulgt av omrøring ved 50°C
i 2 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt og vann
(50 ml) ble tilsatt dertil. Etter ekstraksjon med eter
(50 ml) to ganger, ble den organiske fase vasket med vann
(20 ml) to ganger og en 2 N vandig oppløsning (50 ml) av
25 natriumhydroksyd en gang og tørket over vannfritt magnesium-
sulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under
reduisert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonne-
kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittel-
forbindelsen (100 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 28%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.77(1H, br-d), 1.93(3H, s), 1.98(1H, dd, $J=4.0\text{Hz}$,
12.0Hz), 2.12-2.21(2H, m), 2.42-2.63(4H, m), 2.73(2H, m),
35 2.98(2H, m), 3.06(1H, br-d), 3.46-3.58(3H, m), 4.20(1H, dd,
 $J=3.5\text{Hz}$, 10.0Hz), 4.46(1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 6.33(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
6.58(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.96(2H, br-t), 7.04(2H, br-d), 7.15(2H,
m).

(81-2-2) cis-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl]indolin



- 10 Kaliumkarbonat (130 mg) ble tilsatt til en oppløsning av cis-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-acetoksymetylpiperidin-4-yl]indolin (100 mg) oppnådd i det foregående i metanol (6 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Etter tilsetning av eter (20 ml) ble blandingen filtrert
- 15 gjennom kiselgur og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Etylacetat (20 ml) ble tilsatt til resten etterfulgt av filtrering igjen. Deretter ble filtratet konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi
- 20 tittelforbindelsen (40 mg) som et blekgult pulver (utbytte: 45%).

sm.p. (oksalat): 173 - 174°C.

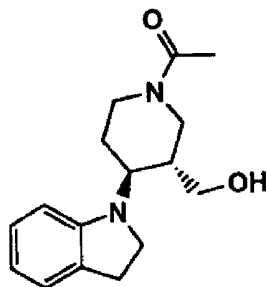
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

- 25 1.82(1H, br-d), 2.08(1H, br-s), 2.18(1H, t, J=11.0Hz), 2.50(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.5Hz), 2.80(2H, br-t), 3.01(2H, m), 3.16(2H, m), 3.57(1H, m), 3.64(1H, q, J=9.0Hz), 3.82(2H, m), 3.94(1H, d, J=10.5Hz), 6.27(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, t, J=7.5Hz), 6.96-7.06(4H, m), 7.14(2H, m).
- 30

FAB-masse: 355 (MH⁺).

Eksempel 82: Syntese av trans-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl]indolin

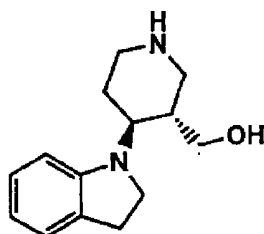
(82-1) trans-1-(1-acetyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin



Til en oppløsning av trans-1-(1-acetyl-3-etoksykarbonyl-piperidin-4-yl)indolin (780 mg) i etanol (40 ml) ble det tilsatt natriumborhydrid (5,7 g) i 3 porsjoner ved 30 min. intervaller. Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble natriumborhydrid (3,3 g) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt i ytterligere 4 timer. Deretter ble etylacetat (20 ml) og vann (50 ml) påfølgende tilsatt forsiktig til reaksjonsblandingen etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat (50 ml) tre ganger. Den organiske fase ble vasket med vann (100 ml) to ganger og en gang med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi tittelforbindelsen (250 mg) som et gult pulver (utbytte: 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

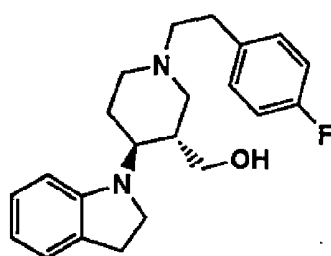
$\delta(\text{ppm})$ 1.60(1H, m), 1.72(1H, m), 1.97(1H, m), 2.11(3H av 1tautomer, s), 2.14(3H av 1tautomer, s), 2.51(2H, m), 2.92-3.15(3H, m), 3.28(1H, m), 3.38-3.81(4H, m), 3.89(1H av 1tautomer, br-d), 3.99(1H av 1tautomer, br-d), 4.75(1H, br-d), 6.50(1H, m), 6.67(1H, m), 7.05(2H, m).

(82-2) trans-1-(3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin

- 10 Natriumhydroksyd (220 mg) ble tilsatt til en oppløsning av trans-1-(1-acetyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin (250 mg) i etanol (10 ml)-vann (0,5 ml) blandinger og den oppnådde blanding ble oppvarmet med tilbakeløp i 20 timer. Etter avkjøling og tilsetning av vann (50 ml) ble den opp-
- 15 nådde blanding ekstrahert med kloroform (30 ml) tre ganger. Den organiske fase ble vasket påfølgende med vann (50 ml) og saltoppløsning (50 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbind-
- elsen (190 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 85%).

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.56-1.69(2H, m), 1.95-2.07(1H, m), 2.46(1H, t, J=11.5Hz), 2.64(1H, dt, J=2.5Hz, 11.5Hz), 2.95(2H, m), 3.17(2H, m), 3.34(1H, br-q), 3.42(1H, dt, J=4.5Hz, 10.5Hz), 3.50(1H, dt, J=5.0Hz, 8.5Hz), 3.61(1H, dd, J=5.0Hz, 11.0Hz), 3.67(1H, dd, J=5.0Hz, 11.0Hz), 6.53(1H, d, J=7.5Hz), 6.66(1H, t, J=7.5Hz), 7.06(2H, m).

(82-3) trans-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl]indolin

trans-1-(3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin (190 mg) ble reagert med trietylamin (152 mg) og 4-fluorfenetylbromid (406 mg) som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (210 mg) som en brun olje (utbytte: 72%).

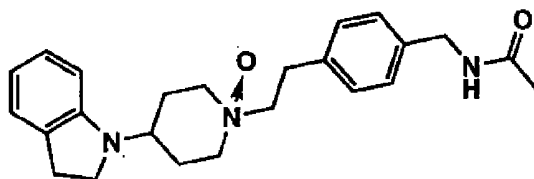
sm.p. (oksalat): 113 - 116°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.69(1H, m), 1.79(1H, m), 1.92(1H, t, J=11.0Hz),
 2.07(1H, br-t), 2.17(1H, m), 2.58(2H, br-t), 2.79(2H, br-t),
 2.95(2H, m), 3.06(1H, br-d), 3.13(1H, br-d), 3.35(2H, m),
 3.49(1H, m), 3.64(1H, dd, J=4.5Hz, 11.0Hz), 3.71(1H, dd,
 J=6.0Hz, 11.0Hz), 6.52(1H, d, J=7.5Hz), 6.67(1H, t, J=7.5Hz),
 6.97(2H, t, J=8.0Hz), 7.07(2H, br-t), 7.15(2H, m).

FAB-masse: 355 (MH⁺).

Eksempel 83: Syntese av 1-[2-(4-acetamidometylfenyl)etyl]-4-(indan-1-yl)piperidin-1-oksyd



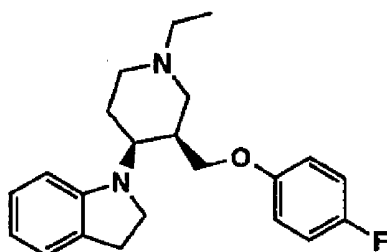
1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,50 g) oppnådd i eksempel 36 ble oppløst i metylenklorid (20 ml) og 70% m-klorperbenzosyre (0,37 g) ble tilsatt dertil ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. etterfulgt av tilsetning av natriumkarbonat (5,0 g). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom aluminiumoksyd og vasket med en blanding av metylenklorid og metanol (10:1). Etter konsentrering av filtratet under redusert trykk ble den resulterende rest rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi tittelforbindelsen (0,15 g) som et hvitt pulver (utbytte: 28,8%).
 sm.p.: 130 - 131°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.77(2H, br-d), 2.03(3H, s), 2.50-2.73(5H, m),
2.97(2H, t, J=8.0Hz), 3.16-3.26(3H, m), 3.36-3.60(5H, m),
5 4.40(2H, d, J=9.6Hz), 6.32(1H, m), 6.41(1H, d, J=8.0Hz),
6.65(1H, t, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.08(1H, d,
J=7.2Hz), 7.19(2H, d, J=8.0Hz), 7.23(2H, d, J=8.0Hz).

10 FAB-masse: 394 (MH⁺).

Eksempel 84: Syntese av cis-1-[1-etyl-3-(4-fluorfenoksy-
metyl)piperidin-4-yl]indolin



Under en strøm av nitrogengass ble 4-fluorfenol (168 mg) og
trifenylfosfin (420 mg) tilsatt til en oppløsning av cis-1-
(1-etyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin (300 mg) i
25 tetrahydrofuran (4 ml). Etter avkjøling av den oppnådde
blanding til -10°C ble dietylazodikarboksylat (278 mg) til-
satt gradvis og dråpevis dertil. Deretter ble den oppnådde
blanding gradvis oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved
den samme temperatur over natten. Etter tilsetning av vann
30 (40 ml) ble reaksjonsblandingen ekstrahert med eter (40 ml)
tre ganger. Den organiske fase ble vasket påfølgende med en
mettet vandig oppløsning (40 ml) av natriumbikarbonat og en
1 N vandig oppløsning (40 ml) av natriumhydroksyd, tørket
over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
35 trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi
(Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM2035, heksan/etylacetat-
system) til å gi tittelforbindelsen (100 mg) som en fargeløs
olje (utbytte: 25%).
sm.p. (oksalat): 97 - 98°C.

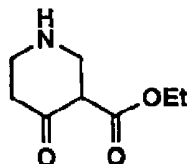
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.04(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.82(1H, m), 2.00(1H, dq, $J=3.5\text{Hz}$, 11.5Hz), 2.11(2H, m), 2.35(1H, m), 2.44(1H, m),
 5 2.62(1H, m), 2.98(3H, m), 3.17(1H, br-d, $J=10.5\text{Hz}$), 3.54(3H, m), 4.10(1H, dd, $J=3.5\text{Hz}$, 8.0Hz), 4.34(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.38(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.59(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.77(2H, m), 6.88(2H, br-t),
 10 7.01-7.06(2H, m).
 FAB-masse: 355 (MH^+).

Eksempel 85-1: Syntese av etyl-1-acetyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat

15 (85-1-1) Etyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat-hydroklorid

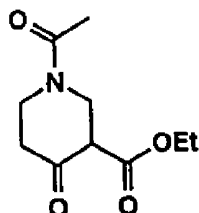
20



10% palladium/aktivt karbon (2 g) ble tilsatt til en oppløsning av etyl-1-benzyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat-hydroklorid (30 g) i metanol (500 ml) og den oppnådde
 25 blanding ble omrørt ved romtemperatur under en hydrogenatmosfære i 1 døgn. Etter filtrering av reaksjonsblandingen gjennom kiselgur ble filtratet konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (20,0 g) som et hvitt
 30 pulver (utbytte: 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.30(3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.84(2H, s), 4.29(2H, q, $J=6.0\text{Hz}$).
 35

(85-1-2) Etyl-1-acetyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat

- 10 Etyl-1-benzyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat-hydroklorid
(20,0 g) oppnådd i det foregående ble oppløst i pyridin
(150 ml). Til den oppnådde oppløsningen ble det tilsatt
eddiksyreanhydrid (10,2 g) ved romtemperatur i løpet av 5
min. eller lengre og den oppnådde blanding ble omrørt ved
15 romtemperatur i 2 timer. Etter tilsetning av etylacetat
(500 ml) ble reaksjonsblandingen filtrert. Filtratet ble
konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved
silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system) til
å gi tittelforbindelsen (19,9 g) som et hvitt pulver
20 (utbytte: 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) blanding av tautomerer

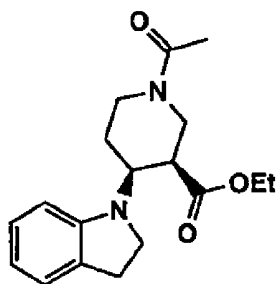
Vesentlig:

- 25 1.34(3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.16(3H, s), 2.39(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
3.75(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.10(2H, s), 4.28(2H, q, $J=6.0\text{Hz}$),
12.08(1H, s).

Mindre vesentlig:

- 30 1.32(3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.15(3H, s), 2.44(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
3.60(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.23(2H, s), 4.26(2H, q, $J=6.0\text{Hz}$),
12.06(1H, s).

Eksempel 85-2: Syntese av cis-1-(1-acetyl-3-etoksy-
karbonylpiperidin-4-yl)indolin

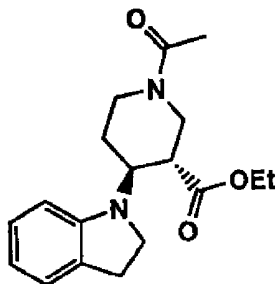


Indolin (12,5 g), etyl-1-acetyl-4-okso-3-piperidinkarboksylat (22,3 g) og triacetoksyliert natriumborhydrid (48,7 g) ble behandlet som i eksempel 1 til å gi tittelforbindelsen (7,12 g) som et blekgult pulver (utbytte: 22%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) blanding av tautomerer 1.19(3H av 1tautomer, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.21(3H av 1tautomer, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.07(3H av 1tautomer, s), 2.14(3H av 1tautomer, s), 2.36-3.07(5H, m), 3.19-3.62(3H, m), 3.75(1H av 1tautomer, m), 3.93-4.13(3H, m), 4.66(1H av 1tautomer, br-d), 4.82(1H av 1tautomer, br-d), 6.34(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.61(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.05(2H, m).

Eksempel 85-3: Syntese av trans-1-(1-acetyl-3-etoksy-
karbonylpiperidin-4-yl)indolin



Kaliumkarbonat (138 mg) ble tilsatt til en oppløsning (150 ml) av cis-1-(1-acetyl-3-etoksykarbonylpiperidin-4-yl)-indolin (4,35 g) i etanol og den oppnådde blanding ble omrørt ved 60°C i 1 døgn etterfulgt av konsentrering under redusert

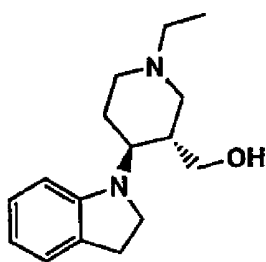
trykk. Etylacetat (200 ml) ble tilsatt til resten, som deretter ble vasket påfølgende med vann (50 ml) en gang og saltoppløsning (50 ml) en gang, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Således ble tittelforbindelsen (4,22 g) oppnådd som en gul olje (utbytte: 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) blanding av tautomerer 1.11(3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.59(1H, m), 1.71(1H, m), 2.13(3H av 1 tautomer, s), 2.14(3H av 1 tautomer, s), 2.61-2.82(2H, m), 2.95(2H, m), 3.22(1H, m), 3.34(1H, m), 3.54(1H, m), 3.93(2H, m), 3.99(2H, m), 4.77(1H av 1 tautomer, br-d), 4.88(1H av 1 tautomer, br-d), 6.45(1H, m), 6.61(1H, br-t), 7.03(2H, br-t).

Eksempel 85-4: Syntese av trans-1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]indolin

(85-4-1) trans-1-(1-etyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)-indolin



I en strøm av nitrogen ble litiumaluminiumhydrid (133 mg) forsiktig tilsatt til tørr tetrahydrofuran (5 ml) under isavkjøling. Til den oppnådde blandingen ble det gradvis tilsatt en oppløsning av trans-1-(1-acetyl-3-etoksykarbonylpiperidin-4-yl)indolin (850 mg) i tørr tetrahydrofuran (5 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved 0°C over natten. Under isavkjøling og kraftig omrøring ble vann (0,13 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,13 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,4 ml) påfølgende tilsatt dertil. Etter oppvarming av den oppnådde blanding til romtemperatur ble etyl-

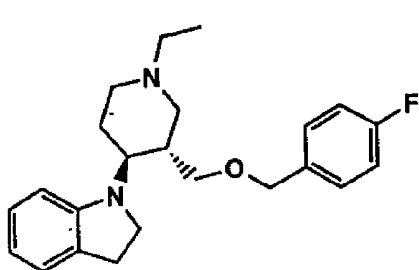
acetat (30 ml) tilsatt dertil etterfulgt av tørking over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og konsentrering under redusert trykk ble den oppnådde rest rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi tittelforbindelsen (340 mg) som et blekgult pulver (utbytte: 49%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.11(3H, t, J=6.0Hz), 1.68(1H, m), 1.79(2H, m),
 10 1.96(1H, dt, J=2.5Hz, 11.0Hz), 2.17(1H, m), 2.44(2H, q,
 J=6.0Hz), 2.95(2H, m), 3.05(2H, m), 3.34(2H, m), 3.48(1H, dt,
 J=5.0Hz, 8.0Hz), 3.63(1H, dd, J=5.0Hz, 10.0Hz), 3.69(1H, dd,
 15 J=5.5Hz, 10.5Hz), 6.51(1H, d, J=7.5Hz), 6.65(1H, t, J=7.5Hz),
 7.06(2H, m).

(85-4-2) trans-1-(1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)-
 20 piperidin-4-yl)indolin

25



Til en suspensjon av 55% natriumhydrid (83 mg) i dimetylformamid (3 ml) ble det under isavkjøling tilsatt en oppløsning av trans-1-(1-etyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)-indolin (340 mg) i dimetylformamid (2 ml) og 4-fluorbenzylbromid (378 mg). Den oppnådde blanding ble gradvis oppvarmet til romtemperatur og deretter omrørt ved den samme temperatur
 35 over natten. Etter tilsetning av vann (50 ml) ble blandingen ekstrahert med etylacetat (50 ml) tre ganger. Den organiske fase ble vasket med vann (50 ml) en gang og deretter med saltoppløsning (50 ml) en gang, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk.

Deretter ble resten renset ved silikagelkolonnekromatografi (Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM2035, heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (50 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 10%).

5 sm.p. (oksalat): 177 - 178°C.

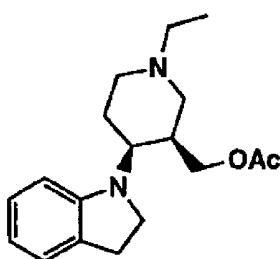
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.11(3H, t, J=6.0Hz), 1.73(1H, m), 1.96(2H, m),
 10 2.15(1H, m), 2.45(2H, q, J=6.0Hz), 2.83-2.97(2H, m), 3.04(1H, m),
 3.23(1H, br-d), 3.32(3H, m), 3.57(1H, dd, J=2.5Hz, 9.0Hz),
 4.35(1H, d, J=11.5Hz), 4.41(1H, d, J=11.5Hz), 4.50(2H, s),
 6.37(1H, d, J=7.5Hz), 6.57(1H, t, J=7.5Hz), 6.95(2H, br-t),
 15 7.02(2H, m), 7.22(2H, dd, J=6.0Hz, 9.0Hz).

FAB-masse: 369(MH⁺).

Eksempel 86: Syntese av cis-1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]indolin

(86-1) cis-1-(1-etyl-3-acetoksymetypiperidin-4-yl)indolin



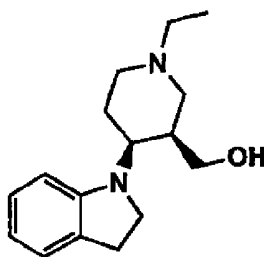
25
 30 Trietylamin (1,21 g) og etyljodid (1,72 g) ble tilsatt til en oppløsning av cis-1-(3-acetoksymetypiperidin-4-yl)indolin (3,53 g) i dimetylformamid (40 ml) etterfulgt av omrøring av blandingen ved 50°C i 4 timer. Under isavkjøling ble vann
 35 (150 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen som deretter ble ekstrahert med etylacetat (100 ml) tre ganger. Den organiske fase ble vasket med vann (50 ml) to ganger og saltoppløsning (100 ml) en gang, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved

silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system) til å gi tittelforbindelsen (2,06 g) som en blekgul olje (utbytte: 63%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.04(3H, t, J=7.0Hz), 1.77(1H, m), 1.92(3H, s), 1.96-2.11(3H, m), 2.31-2.48(3H, m), 2.93-3.03(4H, m), 3.49(1H, m), 3.56(2H, m), 4.22(1H, dd, J=4.5Hz, 10.5Hz), 4.47(1H, dd, J=9.0Hz, 10.0Hz), 6.32(1H, d, J=7.5Hz), 6.56(1H, t, J=7.5Hz), 7.02(2H, m).

(86-2) cis-1-(1-etyl-3-hydroksymetylpiiperidin-4-yl)indolin



Kaliumkarbonat (3,0 g) ble tilsatt til en oppløsning av cis-1-(1-etyl-3-acetoksymetylpiiperidin-4-yl)indolin (2,06 g) i metanol (120 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Etter tilsetning av eter (80 ml), ble blandingen filtrert gjennom kiselgur og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM2035, heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (1,19 g) som et blekgult pulver (utbytte: 67%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

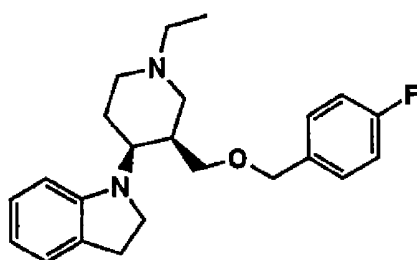
δ(ppm) 1.11(3H, t, J=7.0Hz), 1.82(1H, br-d), 2.06(1H, m), 2.11(1H, dd, J=3.0Hz, 11.5Hz), 2.40(2H, q, J=7.0Hz), 2.41(1H, m), 2.52(1H, m), 3.01(2H, m), 3.10(1H, m), 3.16(1H, td, J=2.0Hz, 11.5Hz), 3.56(1H, td, J=5.0Hz, 12.0Hz), 3.66(1H, q, J=9.0Hz),

3.82(1H, dd, J=6.0Hz, 9.0Hz), 3.87(1H, br-d), 3.98(1H, td, J=2.0Hz, 11.5Hz), 6.27(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, t, J=7.5Hz), 7.00(1H, br-t), 7.04(1H, br-d).

5

(86-3) cis-1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]indolin

10



15 Til en suspensjon av 65% natriumhydrid (42 mg) i dimetylformamid (3 ml) ble det tilsatt, under isavkjøling, en oppløsning av cis-1-(1-etyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)-indolin (250 mg) i dimetylformamid (1 ml) og 4-fluorbenzylbromid (264 mg). Deretter ble reaksjonsblandingen gradvis
20 oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved den samme temperatur over natten. Etter tilsetning av isvann (30 ml), ble den oppnådde blanding ekstrahert med etylacetat (30 ml) tre ganger. Den organiske fase ble vasket med vann (50 ml) en gang og deretter med saltoppløsning (50 ml) en gang, tørket
25 over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM2035, heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (100 mg) som et blekbrunt amorft faststoff (utbytte: 28%).
30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.07(3H, t, J=7.0Hz), 1.75(1H, m), 1.94(1H, m), 2.07(1H, m), 2.31-2.54(3H, m), 2.94(3H, m), 3.15(1H, br-d), 3.48(2H, m), 3.62(1H, dd, J=4.0Hz, 8.0Hz), 3.86(1H, m), 4.18(1H, d, J=4.0Hz), 4.41(1H, d, J=4.0Hz), 6.36(1H, d, J=7.5Hz), 6.57(1H, t, J=7.5Hz), 6.95(2H, br-t), 7.00-7.06(2H, m), 7.20(2H, dd, J=6.0Hz, 9.0Hz).

35

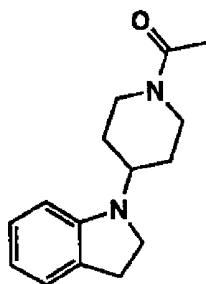
FAB-masse: 369 (MH⁺).

Eksempel 87: Syntese av 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin-7-karbaldehyd

5

(87-1) 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin

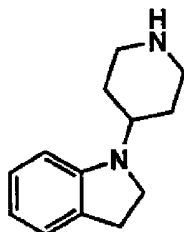
10



15. Indolin (25 ml), 1-acetyl-4-piperidon (25 g) og iseddik (20 ml) ble oppløst i metanol (300 ml). Etter tilsetning av 10% palladium-karbon (1,0 g) dertil ble den katalytiske reduksjon gjennomført under atmosfæretrykk. Etter endt reaksjon ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur, vasket med metanol og konsentrert under redusert trykk. Resten ble delt mellom vann og etylacetat og gjort basisk med en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/hexan-system) til å gi tittelforbindelsen (35,6 g) som en blekgul voks (utbytte: 82,2%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

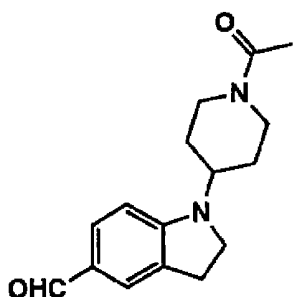
δ(ppm) 1.50-1.62(2H, m), 1.81-1.93(2H, m), 2.12(3H, s), 2.59(1H, br-t), 2.96(2H, t, J=7.2Hz), 3.15(1H, br-t), 3.31-3.39(2H, m), 3.57-3.64(1H, m), 3.93(1H, br-d), 4.78(1H, br-d), 6.42(1H, d, J=8.0Hz), 6.62(1H, t, J=8.0Hz), 7.02-7.09(2H, m).

(87-2) 1-(4-piperidin-1-yl)indolin

- 10 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin (24,4 g) oppnådd i ovennevnte (87-1) ble oppløst i etanol (500 ml). Til den resulterende oppløsning ble det tilsatt en 5 N vandig oppløsning (80 ml) av natriumhydroksyd etterfulgt av opppvarming med tilbakesløp i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen
- 15 konsentrert under redusert trykk og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med saltoppløsning, tørket og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat) til å gi tittelforbindelsen (15,9 g) som en hudfarget voks
- 20 (utbytte: 78,7%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

- δ(ppm) 1.53-1.65(2H, m), 1.77-1.85(2H, m), 2.68(2H, br-t), 2.95(2H, t, J=7.2Hz), 3.16-3.22(1H, m), 3.39(2H, t, J=7.2Hz),
- 25 3.40-3.50(1H, m), 6.41(1H, d, J=8.0Hz), 6.59(1H, t, J=8.0Hz), 7.01-7.07(2H, m).

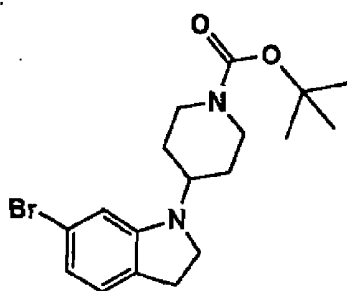
30 (87-3) 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin-7-karbaldehyd

Fosforoksyklorid (4,6 g) ble tilsatt dråpevis til isavkjølt DMF (40 ml) etterfulgt av omrøring i 15 min. Deretter ble 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin (7,32 g) oppnådd i ovennevnte (87-1) tilsatt dertil. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C i 3 timer med kraftig omrøring. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat) til å gi tittelforbindelsen (3,2 g) som en blekgul olje (utbytte: 39,0%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.62(2H, br-q), 1.81-1.92(2H, m), 2.12(3H, s), 2.61(1H, br-t), 3.04(2H, t, J=7.2Hz), 3.16(1H, br-t), 3.50-3.60(2H, m), 3.66-3.75(1H, m), 3.95(1H, br-d), 4.81(1H, br-d), 6.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.53-7.59(2H, m), 9.66(1H, s).

Eksempel 88: Syntese av 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin



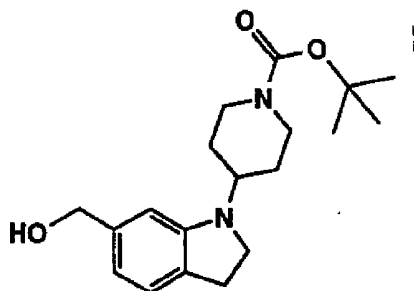
Triacetoksyliert natriumborhydrid (11,7 g) ble tilsatt til en blanding av 6-bromindolin (8,3 g), 1-(t-butoksykarbonyl)-4-piperidon (10 g, [CAS registreringsnr. 7909-07-3], eddiksyre (14,9 g) og dikloretan (200 ml) etterfulgt av omrøring over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og pH-verdien ble justert til 9 med etylacetat, en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og vann og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under

reduisert trykk. Den oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (10,3 g) (utbytte: 64%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.48(9H, s), 1.50-1.62(2H, m), 1.75-1.82(2H, m), 2.71-2.82(2H, m), 2.90(2H, t, J=8Hz), 3.40-3.50(1H, m), 3.42(2H, t, J=8Hz), 4.17-4.32(2H, m), 6.52(1H, br-s), 6.75(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz).

Eksempel 89: Syntese av 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindolin

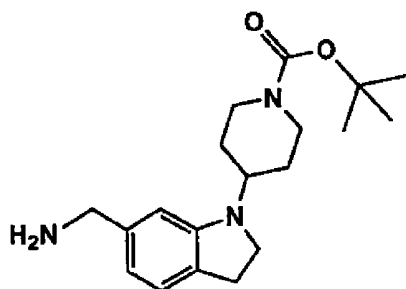


En 2,5 M oppløsning (16 ml) av n-butyllitium i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (10 g) i tetrahydrofuran (250 ml) i løpet av 5 min. Etter 10 min. ble dimetylformamid (3,0 ml) tilsatt og den oppnådde blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt etanol (50 ml) og natriumborhydrid (1,0 g) og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Deretter ble isvann og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (7,9 g) (utbytte: 91%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.48(9H, s), 1.50-1.63(2H, m), 1.75-1.83(2H, m),
2.71-2.83(2H, m), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.39(2H, t, J=8Hz),
5 3.50-3.60(1H, m), 4.10-4.29(2H, m), 4.31(2H, d, J=6Hz), 6.49(1H,
br-s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=8Hz).

Eksempel 90: Syntese av 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin

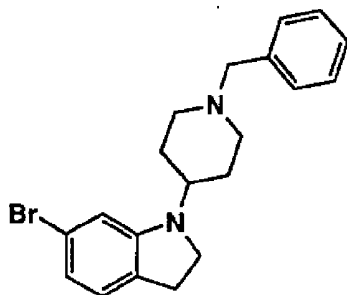


Under isavkjøling ble en oppløsning av dietylazodikarboksylat
20 (4,6 g) i tetrahydrofuran (20 ml) tilsatt dråpevis til en
oppløsning av 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-
hydroksymetylindolin (7,9 g), trifenylfosfin (6,9 g) og
ftalimid (3,9 g) i tetrahydrofuran (250 ml) og den oppnådde
blanding ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Etter
25 konsentrering under redusert trykk ble den oppnådde rest
renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-
system). Deretter ble hydrazinhydrat (3,6 g) og etanol
(150 ml) tilsatt dertil etterfulgt av oppvarming med tilbake-
løp i 2 timer. Etter isavkjøling ble de resulterende
30 krystallinske presipitater avfiltrert og filtratet ble
konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen
(8,3 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

35 δ(ppm) 1.48(9H, s), 1.50-1.60(2H, m), 1.71-1.81(2H, m),
2.72-2.89(2H, m), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.35(2H, t, J=8Hz),
3.49-3.60(1H, m), 3.83(2H, s), 4.13-4.29(2H, m), 6.42(1H, br-s),
6.58(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz).

Eksempel 91: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-brom-indolin

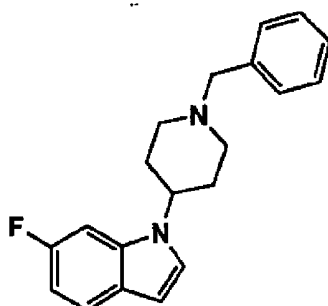


Triacetoksyliert natriumborhydrid (14,6 g) ble tilsatt til en blanding av 6-bromindolin (10 g), 1-benzyl-4-piperidon (9,5 g), eddiksyre (12 g) og dikloretan (200 ml) i løpet av 5 minutter etterfulgt av omrøring over natten. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, pH verdien derav ble innstilt til 10 ved fortynning med etylacetat, en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og vann og det organiske lag ble separert. Det organiske lag ble vasket påfølgende med vann og saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (16,3 g) som en brun olje (utbytte: 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 1.51-1.60(2H, m), 1.69-1.79(2H, m), 2.01-2.13(2H, m), 2.89(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.95-3.03(2H, m), 3.22-3.32(1H, m), 3.40(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.53(2H, s), 6.44(1H, s), 6.65(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.84(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.36(5H, m).

Eksempel 92-1: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-fluorindol



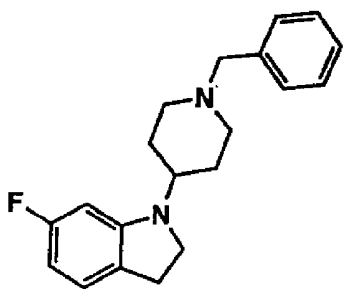
- 5
- 10 En oppløsning av 1-benzyl-4-(3-fluorfenyl)aminopiperidin (11,7 g) syntetisert i henhold til metoden i referanse-
eksempel 1 i JP-B 40-6347 og oksalyklorid (10,5 g) i eter (300 ml) ble oppvarmet med tilbaketilbake i 2 timer. Etter konsentrering under redusert trykk, ble resten fortynnet med
- 15 metylenklorid (120 ml) og den oppnådde oppløsning ble tilsatt dråpevis ved 0°C til en oppløsning av vannfritt aluminiumklorid (27 g) i metylenklorid (100 ml). Etter omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen forsiktig tilsatt til en mettet vandig oppløsning natriumbikarbonat. De oppnådde krystall-
- 20 inske presipitater ble avfiltrert og vasket med metylenklorid. Deretter ble filtratet fordelt mellom to væskelag. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Den oppnådde rest ble renses ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system)
- 25 etterfulgt av fortynning av tetrahydrofuran (200 ml). Til den resulterende oppløsning ble det dråpevis tilsatt, under isavkjøling, en 1 M oppløsning (120 ml) av et boran/tetrahydrofurankompleks i tetrahydrofuran og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten etterfulgt av opp-
- 30 varming med tilbaketilbake i 3 timer. En mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat ble forsiktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen, deretter ble etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
- 35 konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med pyridin (100 ml) og omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over

vannfritt magnesiumsulfat. Den oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (3,5 g) som en gul olje (utbytte: 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 2.00-2.30(6H, m), 3.02-3.18(2H, m), 3.55-3.67(2H, m), 4.09-4.19(1H, m), 6.49(1H, s), 6.81-6.89(1H, m), 7.00-7.04(1H, m), 7.20(1H, s), 7.22-7.40(5H, m), 7.49-7.56(1H, m).

Eksempel 92-2: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-fluorindolin

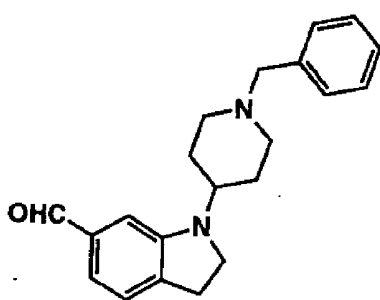


Under isavkjøling ble en 1 M oppløsning (23 ml) av et boran/-tetrahydrofuran kompleks i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-fluorindolin (3,5 g) i trifluoreddiksyre (50 ml) etterfulgt av omrøring i 2 timer. Etter tilsetning av vann dertil ble den oppnådde blanding konsentrert under redusert trykk og deretter gjort basisk ved tilsetning av etanol og en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd etterfulgt av omrøring i 2 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble deretter renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (2,0 g) som en brun olje (utbytte: 57%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.72-1.83(4H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.09(2H, m), 3.23-3.44(3H, m), 3.42(2H, t, J=8Hz), 3.52-3.61(2H, m), 6.02-6.09(1H, m), 6.20-6.28(1H, m), 6.89-6.93(1H, m), 7.23-7.40(5H, m).

Eksempel 93: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-formylindolin



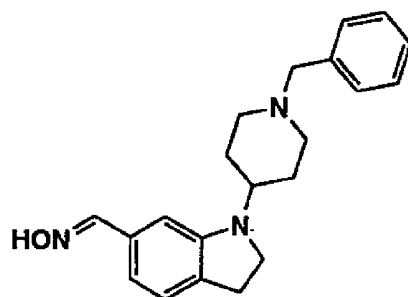
1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-bromindolin (8,54 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (125 ml). Til den oppnådde blanding ble det påfølgende tilsatt dråpevis, i en nitrogenatmosfære, en 2,5 M oppløsning (11,5 ml) av n-butyllitium i n-heksan og N,N-dimetylformamid (6,1 ml) etterfulgt av omrøring i 2 timer. Deretter ble vann og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (6,360 g) som en gul olje (utbytte: 86,1%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.74-1.80(4H, m), 2.11(2H, m), 2.99-3.03(2H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.43(1H, m), 3.47(2H, t, J=8.4Hz), 3.55(2H, s), 6.82(1H, d, J=1.6Hz), 7.06(1H, dd, J=1.6, 7.2Hz),

7.15(1H, d, J=7.2Hz), 7.28(1H, t, J=4.4Hz), 7.33(1H, d, J=4.4Hz), 9.85(1H, s).

Eksempel 94: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-
hydroksyiminometylindolin

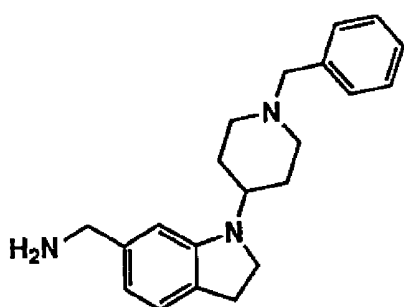


1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-formylindolin (6,36 g) ble
 behandlet som i eksempel 46 til å gi tittelforbindelsen
 (6,200 g) som en gul olje (utbytte: 89,4%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.74-1.89(4H, m), 2.09(2H, dt, J=2.4, 11.6Hz),
 2.91(2H, t, J=8.4Hz), 3.02(2H, br-d), 3.40(1H, m), 3.41(2H, t,
 J=8.4Hz), 3.55(2H, s), 6.66(1H, s), 6.70(1H, dd, J=1.4, 7.2Hz),
 7.01(1H, d, J=7.2Hz), 7.27(1H, m), 7.32(4H, m), 8.06(1H, s).

Eksempel 95: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-
aminometylindolin



1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-hydroksyiminometylindolin
 (5,5 g) ble behandlet som i eksempel 35 til å gi tittel-
 forbindelsen (5,598 g) som en brun olje.

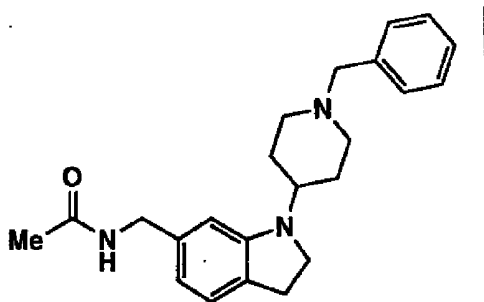
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.75(4H, m), 2.09(2H, m), 2.10(2H, t, J=8.4Hz),
5 3.00(2H, m), 3.39(2H, t, J=8.4Hz), 3.55(2H, s), 3.76(2H, s),
6.36(1H, t, J=0.6Hz), 6.51(1H, dd, J=0.6, 7.2Hz), 6.99(1H, d,
J=7.2Hz), 7.27(1H, m), 7.32(4H, m).

10

Eksempel 96: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-
acetamidometylindolin

15



20

1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-aminometylindolin (5,598 g) og
acetylchlorid (1,3 ml) ble behandlet som i eksempel 36 til å
gi tittelforbindelsen (5,598 g) som en brun olje.
Forbindelse i fri form.

25

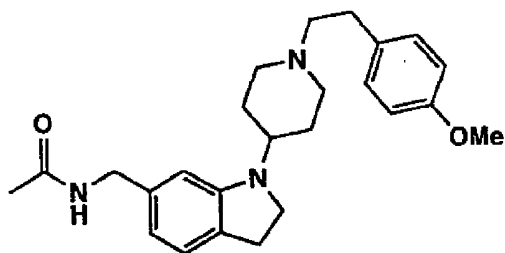
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

30

δ(ppm) 1.76(4H, m), 1.99(3H, s), 2.12(2H, m), 2.91(2H, t,
J=8.4Hz), 3.02(2H, br-d), 3.36(1H, m), 3.40(2H, t, J=8.4Hz),
3.57(2H, br-s), 4.31(2H, d, J=5.6Hz), 5.65(1H, m), 6.30(1H,
br-d), 6.49(1H, dd, J=1.2, 7.4Hz), 6.98(1H, d, J=7.4Hz),
7.28(1H, m), 7.35(4H, d, J=8.4Hz).
ESI-masse: 364,1

35

Eksempel 97: Syntese av 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin (250 mg) og 4-metoksyfenetylbromid (240 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (200 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 53%).

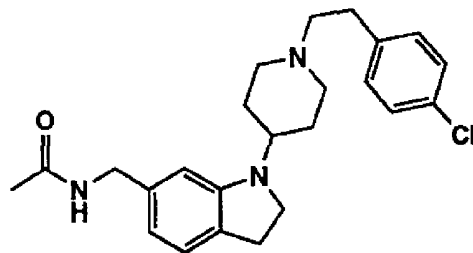
Sm.p.: 151 - 152°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.50-1.63(2H, m), 1.79-1.81(2H, m), 2.01(3H, s), 2.10-2.30(2H, m), 2.75-2.96(4H, m), 2.93(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.30(2H, m), 3.36-3.50(1H, m), 3.44(2H, t, J=8Hz), 3.79(3H, s), 4.33(2H, d, J=6Hz), 6.47(1H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.83-6.87(2H, m), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.16(2H, m).

FAB-masse: 408 (MH⁺).

Eksempel 98: Syntese av 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin (250 mg) og 4-klorfenetylbromid (240 mg) ble behandlet som i eksempel 2

til å gi tittelforbindelsen (240 mg) som hvite skjellaktige krystaller (utbytte: 63%).

Sm.p.: 151 - 152°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

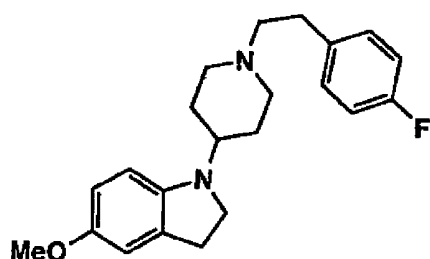
δ(ppm) 1.50-1.64(2H, m), 1.54-1.90(2H, m), 2.01(3H, s),
2.04-2.34(2H, m), 2.60-3.00(4H, m), 2.93(2H, t, J=8Hz),
3.06-3.26(2H, m), 3.36-3.48(1H, m), 3.43(2H, t, J=8Hz), 4.33(2H,
10 d, J=6Hz), 6.38(1H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz),
7.11-7.20(2H, m), 7.23-7.29(2H, m).

FAB-masse: 412(MH⁺).

15

Eksempel 99: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-metoksyindolin

20



25

1-(4-fluorfenetyl)-4-(4-metoksyfenyl)aminopiperidin (10 g) syntetisert i overensstemmelse til metoden i referanse-eksempel 1 i JP-B 40-6347 ble behandlet som i eksempel 106 til å gi hydrokloridet (180 mg) av tittelforbindelsen som et
30 hvitt pulver (utbytte: 1,4%).

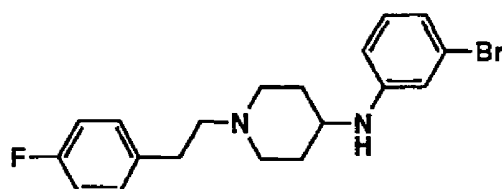
Sm.p. (hydroklorid): 209 - 211°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-2.09(4H, m), 2.83-2.96(2H, m), 2.98-3.10(4H,
35 m), 3.20-3.29(2H, m), 3.31-3.45(2H, m), 3.60-3.80(3H, m),
3.69(3H, s), 4.24-4.34(1H, m), 6.58-6.70(2H, m), 6.75-6.80(1H,
m), 7.11-7.20(2H, m), 7.29-7.40(2H, m).

FAB-masse: 355(MH⁺).

Eksempel 100-1: Syntese av 1-(4-fluorfenetyl)-4-(3-bromfenyl)aminopiperidin

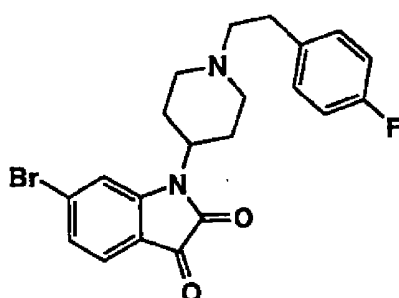


- 10 En oppløsning av o-bromanilin (17,2 g) og 4-fluorfenetyl-
piperidon (22 g) i toluen (200 ml) ble oppvarmet med tilbake-
løp over natten ved anvendelse av en Dean-Starke tilbake-
løpskondensator. Etter konsentrering under redusert trykk
ble resten fortynnet med 1,2-dikloretan (200 ml) og natrium-
15 borhydrid (7,6 g) og eddiksyre (8,0 g) ble tilsatt dertil
etterfulgt av omrøring av den oppnådde blanding ved 0°C i 4
timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natrium-
bikarbonat og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen og
lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med salt-
20 oppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten
ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/-
etanol-system) til å gi tittelforbindelsen (10 g) som en brun
olje (utbytte: 27%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

- 25 δ(ppm) 1.42-1.60(2H, m), 2.02-2.10(2H, m), 2.18-2.25(2H,
m), 2.55-2.63(2H, m), 2.78-2.84(2H, m), 2.90-3.00(2H, m),
3.23-3.32(1H, m), 3.60(1H, d, J=8Hz), 6.50(1H, d, J=8Hz),
30 6.72(1H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 6.94-7.02(3H, m), 7.12-7.20(2H,
m).

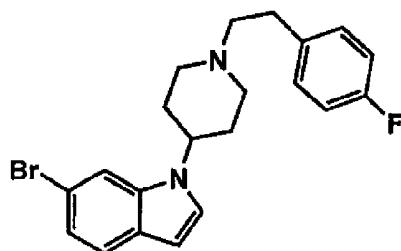
Eksempel 100-2: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-2,3-diokso-6-bromindolin



En oppløsning av 1-(4-fluorfenetyl-4-(3-bromfenyl)amino-
piperidin (10 g) og oksalyklorid (6,7 g) i eter (200 ml) ble
oppvarmet med tilbakesløp i 2 timer. Etter konsentrering
under redusert trykk ble resten fortynnet med metylenklorid
(200 ml) og den oppnådde oppløsning ble tilsatt dråpevis ved
0°C til en oppløsning av vannfritt aluminiumklorid (24,7 g) i
metylenklorid (60 ml). Etter omrøring i 1 time ble reak-
sjonsblandingen forsiktig tilsatt til en mettet vandig opp-
løsning av natriumbikarbonat. De resulterende krystallinske
presipitater ble avfiltrert og vasket med metylenklorid og
filtratet ble fordelt mellom de to væskelag. Det organiske
lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt
magnesiumsulfat. Den oppnådde rest ble renset ved silika-
gelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi
tittelforbindelsen (7,4 g) som et gult pulver (utbytte: 65%).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.75-1.83(2H, m), 2.15-2.25(2H, m), 2.35-2.50(2H,
m), 2.60-2.69(2H, m), 2.78-2.87(2H, m), 3.11-3.20(2H, m),
4.12-4.28(1H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.28(1H,
d, J=8Hz), 7.36(1H, s), 7.49(1H, d, J=8Hz).

Eksempel 100-3: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindol

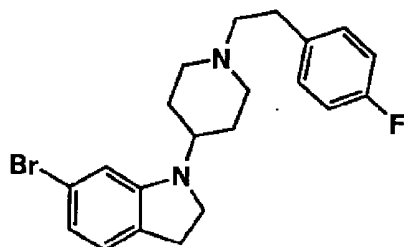


Under isavkjøling ble en 1 M oppløsning (69 ml) av et boran/-tetrahydrofuran kompleks i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-2,3-diokso-6-bromindolin (7,4 g) i tetrahydrofuran (150 ml) etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten og oppvarming med tilbakeløp i 3 timer. Til reaksjonsblandingen ble det dråpevis forsiktig tilsatt en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat. Deretter ble etylacetat tilsatt til den oppnådde blanding og det organiske lag ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble deretter fortynnet med pyridin (50 ml) og omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble deretter rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (3,9 g) som en gul olje (utbytte: 57%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.01-2.12(4H, m), 2.20-2.32(2H, m), 2.61-2.69(2H, m), 2.79-2.86(2H, m), 3.13-3.21(2H, m), 4.10-4.21(1H, m), 6.48(1H, d, J=2Hz), 6.95-7.02(2H, m), 7.12-7.23(2H, m), 7.45-7.55(3H, m), 7.91(1H, t, J=6Hz).

Eksempel 100-4: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin



10 Under isavkjøling ble en 1 M oppløsning (20 ml) av et boran/-
tetrahydrofuran kompleks i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis
til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
bromindol (3,9 g) i trifluoreddiksyre (50 ml) etterfulgt av
omrøring i 3 timer. Etter tilsetning av vann dertil og
15 konsentrering under redusert trykk ble reaksjonsblandingen
gjort basisk ved tilsetning av etanol og en 5 N vandig opp-
løsning av natriumhydroksyd og deretter omrørt i 30 minutter.
Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat
og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det
20 organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over
vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble deretter renset ved
silikagelkolonnekromatografi (toluen/aceton-system) til å gi
tittelforbindelsen (2,0 g) som et hvitt pulver (utbytte:
51%).

25 Sm.p.: 99 - 101°C.

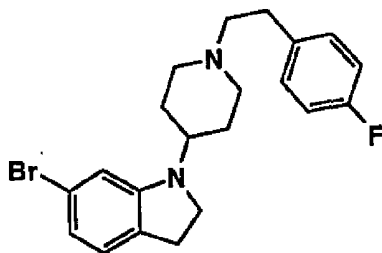
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.74-1.84(4H, m), 2.10-2.19(2H, m), 2.58-2.64(2H,
m), 2.78-2.84(2H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.17(2H, m),
30 3.28-3.38(1H, m), 3.43(2H, t, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=2Hz),
6.69(1H, dd, J=2,8Hz), 6.87(1H, d, J=8Hz), 6.96-7.00(2H, m),
7.15-7.18(2H, m).

35

FAB-masse: 404 (MH⁺).

Eksempel 101: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin



- 10 Triacetoksyliert natriumborhydrid (298 g) ble tilsatt i løpet av 30 minutter til en blanding av 6-bromindolin (175 g), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon (194 g), eddiksyre (250 ml) og dikloretan (2,5 l) etterfulgt av omrøring i 2 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med etylacetat (2 l), en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (1 l) og vann (500 ml) og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket påfølgende med vann (0,5 l) og saltoppløsning (0,5 l), tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i varm etylacetat (500 ml) og deretter avkjølt med isvann. De oppnådde krystallinske presipitater ble samlet ved filtrering til å gi tittelforbindelsen (205 g) (utbytte 58%).

- 25 Disse urene krystaller ble rekrystallisert fra heksan-etylacetatblandinger til å gi tittelforbindelsen i form av hvite prizmer.

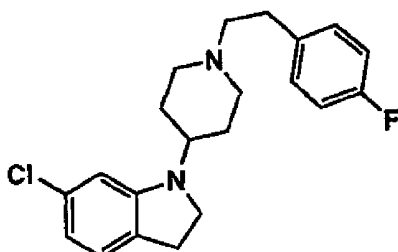
Sm.p.: 99 - 101°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

- 30 δ(ppm) 1.74-1.84(4H, m), 2.10-2.19(2H, m), 2.58-2.64(2H, m), 2.78-2.84(2H, m), 2.89(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.17(2H, m), 3.28-3.38(1H, m), 3.43(2H, t, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=2Hz), 6.69(1H, dd, J=2,8Hz), 6.87(1H, d, J=8Hz), 6.96-7.00(2H, m), 7.15-7.18(2H, m).

FAB-masse: 404 (MH⁺).

Eksempel 102: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klorindolin



1-(4-fluorfenetyl)-4-(3-klorfenyl)aminopiperidin (1,4 g) syntetisert i henhold til metoden i referanseeksempel 1 i JP-B 40-6347 ble behandlet som i eksempel 101 til å gi hydrokloridet (380 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 25%).

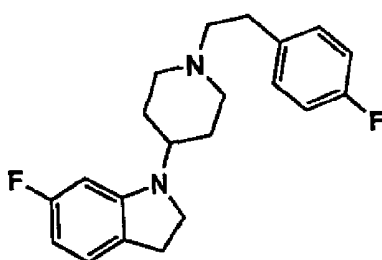
Sm.p. (hydroklorid): 236 - 240°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.79-1.90(2H, m), 1.99-2.12(2H, m), 2.87(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.13(4H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.36(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.63(2H, m), 3.70-3.80(1H, m), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, s), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.29-7.35(2H, m).

FAB-masse: 359(MH⁺).

Eksempel 103: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-fluorindolin (200 mg) og 4-fluorfenetyl-bromid (220 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (220 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 65%).

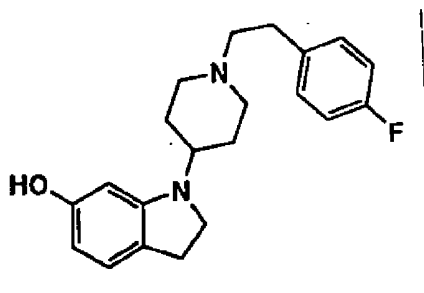
Sm.p. (hydroklorid): 214 - 216°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.90(2H, m), 1.95-2.08(2H, m), 2.85(2H, t, J=8Hz), 2.99-3.10(4H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.38(2H, t, J=8Hz), 3.67-3.75(3H, m), 6.26(1H, t, J=8Hz), 6.39(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, t, J=8Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.30-7.34(2H, m).

FAB-masse: 343 (MH⁺).

Eksempel 104: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyindolin



En oppløsning (69 ml) av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin (1,6 g) i konsentrert hydrogenbromid (40 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Deretter ble oppløsningen gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte. Således ble hydrokloridet (1,2 g) av tittelforbindelsen oppnådd som brune prizmer (utbytte: 68%).

Sm.p. (hydroklorid): 232°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-2.00(4H, m), 2.73(2H, t, J=8Hz), 2.97-3.12(4H, m), 3.21-3.33(4H, m), 3.59-3.69(3H, m), 5.93(1H, s), 5.97(1H,

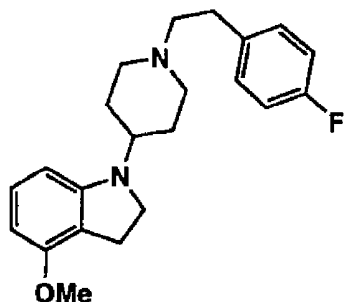
d, J=8Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.21(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 8.89(1H, s).

FAB-masse: 341(MH+).

5

Eksempel 105: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-metoksyindolin

10



15 En blanding av 4-metoksyindolin (0,25 g), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon, platinaoksyd (50 mg), eddiksyre (1,0 ml) og etanol (20 ml) ble redusert katalytisk under en hydrogenatmosfære ved ordinær temperatur og under atmosfæretrykk. Etter omrøring av reaksjonsblandingen over natten ble

20 katalysatoren avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Det ble deretter fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Den

25 oppnådde rest ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte. Således ble hydrokloridet (92 g) av tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt pulver (utbytte: 27%).

30 Sm.p. (hydroklorid): 195 - 198°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-2.04(4H, m), 2.79(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.13(4H, m), 3.21-3.36(4H, m), 3.59-3.71(3H, m), 3.72(3H, s), 6.22(1H, d, J=8Hz), 6.27(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, t, J=8Hz), 7.15-7.20(2H, m), 7.31-7.35(2H, m).

35

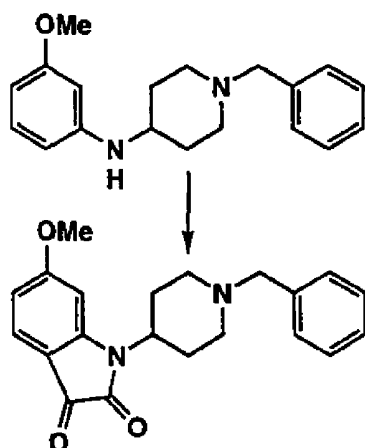
FAB-masse: 355 (MH⁺).

Eksempel 106-1: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-metoksyindolin-2,3-dion

5

10

15



20

25

30

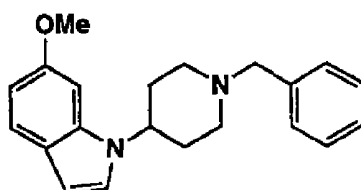
35

1-benzyl-4-(3-metoksyfenyl)aminopiperidin (1,88 g) syntetisert i henhold til metoden i referanseeksempel 1 i JP-B 40-6347 ble oppløst i eter (38 ml). Til den oppnådde oppløsning ble det dråpevis tilsatt oksalyklorid (1,62 g) i løpet av 30 minutter ved romtemperatur etterfulgt av oppvarming med tilbakebake i 3,5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Til en suspensjon av aluminiumklorid (5,9 g) i metylenklorid (20 ml) ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av den oppnådde rest i metylenklorid (100 ml) ved 0°C i løpet av 30 minutter. Etter endt tilsetning ble den oppnådde blanding omrørt ved romtemperatur i ytterligere 1,5 time. Etter endt reaksjon ble reaksjonsoppløsningen helt inn i is og nøytralisert ved tilsetning av en vandig oppløsning av natriumbikarbonat dertil. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet ble ekstrahert med metylenklorid. Etter fjerning av løsningsmiddelet ble den oppnådde rest rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-metoksyindolin-2,3-dion (1,63 g) (utbytte: 73%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.69-1.76(2H, m), 2.12(2H, br-t), 2.42(2H, dq,
 5 J=12.0, 4.0Hz), 3.03(2H, br-d), 3.55(2H, s), 3.93(3H, s),
 4.08-4.18(1H, m), 6.54(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 6.66(1H, d,
 J=1.6Hz), 7.24-7.36(5H, m), 7.59(1H, d, J=8.4Hz).

10 Eksempel 106-2: Syntese av 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-
metoksyindol



En 2 M oppløsning (0,47 ml) av et diboran/dimetylsulfid-
 20 kompleks i tetrahydrofuran ble tilsatt til en oppløsning av
 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-metoksyindolin-2,3-dion (110 mg)
 i tetrahydrofuran (2 ml) etterfulgt av omrøring i 1 time og
 deretter oppvarming med tilbakeløp i 4,5 timer. Etter endt
 reaksjon ble en vandig oppløsning av natriumbikarbonat til-
 25 satt til reaksjonsblandingen som deretter ble ekstrahert med
 etylacetat. Etylacetatlaget ble tørket over magnesiumsulfat
 og løsningsmiddelet ble fjernet. Resten ble oppløst i
 pyridin og omrørt i 4,5 timer. Etter avdamping av pyridin
 ble etylacetat og en vandig oppløsning av natriumbikarbonat
 30 og etylacetat tilsatt dertil. Etylacetatlaget ble separert
 og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdestillering av
 løsningsmiddelet ble den oppnådde rest rensset ved silika-
 gelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi
 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-metoksyindol (28 mg) (utbytte:
 35 28%).

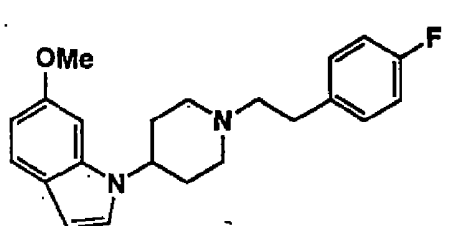
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.02-2.12(4H, m), 2.17-2.27(2H, m), 3.07(2H, br-d),
 3.60(2H, s), 3.87(3H, s), 4.09-4.18(1H, m), 6.44(1H, d,

J=3.2Hz), 6.78(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 6.82(1H, br-d), 7.13(1H, d, J=3.2Hz), 7.25-7.37(5H, m), 7.49(1H, d, J=8.8Hz).

5 Eksempel 106-3: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindol

10



1-kloretylklorformat (32 mg) ble tilsatt til en oppløsning av
 15 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-metoksyindol (24 mg i toluen
 (2 ml) etterfulgt av oppvarming med tilbaketilbake i 3 timer.
 Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og
 den oppnådde rest ble oppløst i metanol etterfulgt av opp-
 varming med tilbaketilbake i 9 timer. Etter endt reaksjon ble
 20 metanol avdampet og resten ble oppløst i dimetylformamid
 (1 ml). Deretter ble 2-(4-fluorfenyl)etyl bromid (19 mg)
 tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble omrørt ved 60°C i
 11 timer. Etter endt reaksjon ble saltoppløsning tilsatt til
 blandingen. Blandingen ble deretter ekstrahert med etyl-

25 acetat og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av
 løsningsmiddelet ble den oppnådde rest ble renset ved silika-
 gelkolonnekromatografi (toluen/acetone-system) til å gi
 tittelforbindelsen (7 mg) (utbytte: 27%).

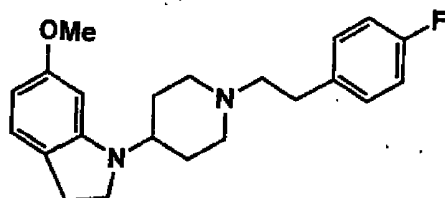
Sm.p.: 230°C (spalting).

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.06-2.14(4H, m), 2.25-2.33(2H, m), 2.67(2H, dd,
 J=9.2, 10.8Hz), 2.83(2H, dd, J=10.8, 9.2Hz), 3.20(2H, br-d,
 J=11.6Hz), 3.88(3H, s), 4.12-4.21(1H, m), 6.45(1H, d, J=3.2Hz),
 35 6.79(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.83(1H, d, J=2.0Hz), 6.99(2H, t,
 J=12.4Hz), 7.14(1H, d, J=3.2Hz), 7.18(2H, dd, J=8.4, 5.6Hz),
 7.50(1H, d, J=8.4Hz).

MS; [M+H]⁺: m/z=353.

Eksempel 106-4: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin



10 En 1 M oppløsning (0,18 ml) av et boran/tetrahydrofuran-kompleks ble tilsatt dråpevis ved 0°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindol (24 mg) i trifluoreddiksyre (1 ml) i løpet av 2 minutter etterfulgt av omrøring ved 0°C i 30 minutter. Etter endt reaksjon ble vann
15 (0,1 ml) tilsatt dertil og den oppnådde reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid. Det organiske lag ble separert og tørket
20 over magnesiumsulfat. Etter avdamping av løsningsmiddelet under redusert trykk ble den oppnådde rest renset ved preparativ TLC til å gi 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin (10 mg) (utbytte: 35%).

Sm.p.: 242°C (spalting).

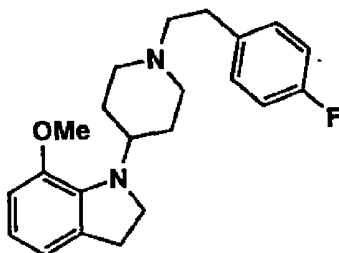
25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.75-1.90 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.80 (2H, dd, J=11.6, 7.2Hz), 2.88 (2H, t, J=8.8Hz), 3.14 (2H, br-d, J=10.8Hz), 3.31-3.82 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8.4Hz),
30 3.77 (3H, s), 6.00 (1H, d, J=2.0Hz), 6.13 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.93 (1H, 2H, t, J=8.8Hz), 6.97 (2H, t, J=8.8Hz), 7.16 (2H, dd, J=8.4, 5.6Hz).

35

MS; [M+H]⁺: m/z=355.

Eksempel 107: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metoksyindolin



1-(4-fluorfenetyl)-4-(2-metoksyfenyl)aminopiperidin (3,9 g) syntetisert i overensstemmelse til metoden i referanse-eksempel 1 i JP-B 40-6347 ble behandlet som i eksempel 106 til å gi hydrokloridet (530 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 11%).

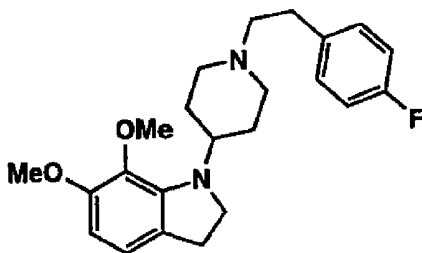
Sm.p. (hydroklorid): 204 - 206°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.72-1.80 (2H, m), 1.90-2.40 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 2.95-3.08 (4H, m), 3.21-3.34 (4H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.24-4.34 (1H, m), 6.60-6.64 (1H, m), 6.69-6.74 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m).

FAB-masse: 355 (MH⁺).

Eksempel 108: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6,7-dimetoksyindolin



1-(4-fluorfenetyl)-4-(2,3-dimetoksyfenyl)aminopiperidin (8,1 g) syntetisert i henhold til metoden i referanseeksempel

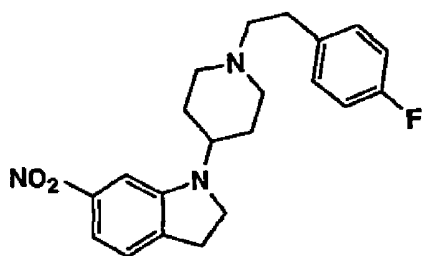
1 i JP-B 40-6347 ble behandlet som i eksempel 106 til å gi oksalatet (34 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 1,7%).

Sm.p. (hydroklorid): 179 - 181°C

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.72-1.86 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=8Hz), 2.86-2.97 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=8Hz), 3.40-3.58 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.05-4.17 (1H, m), 6.25 (1H, d, J=8Hz), 6.69 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m).
10 FAB-masse: 385 (MH+).

Eksempel 109: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-nitroindolin
15

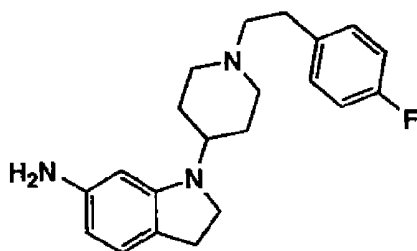


1-(piperidin-4-yl)-6-nitroindolin (3,5 g) og 4-fluorfenetyl-bromid (4,1 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (5,1 g) som et blekgult pulver (utbytte: 81%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.71-2.89 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=8Hz), 3.10-3.19 (2H, m), 3.39-3.49 (1H, m), 3.56 (2H, t, J=8Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.10 (1H, s), 7.12-7.21 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8Hz).
35

Eksempel 110: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin



En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-nitroindolin (5,1 g), pulverformet jern (5,0 g), ammoniumklorid (10 g), vann (20 ml) og etanol (100 ml) ble omrørt ved 60°C i 4 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Deretter ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble den oppnådde rest rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) til å gi tittelforbindelsen (3,4 g) som et brunt pulver (utbytte: 73%).

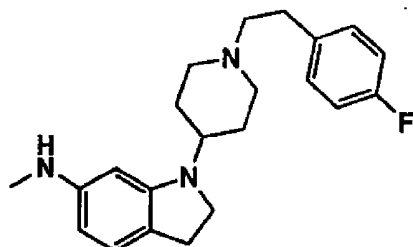
Sm.p.: 104 - 106°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.69-1.88 (4H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 3.09-3.13 (2H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.36 (2H, t, J=8Hz), 3.50 (2H, br-s), 5.82 (1H, s), 5.98 (1H, d, J=8Hz), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 6.91-7.00 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

FAB-masse: 340 (MH⁺).

Eksempel 111: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylaminindolin



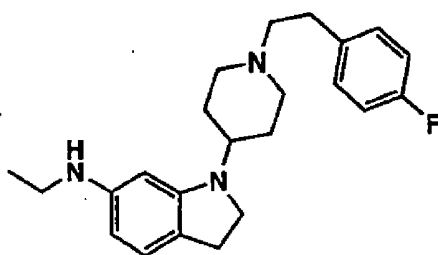
- 10 Etylklorkarbonat (100 mg) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur i en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (0,3 g) og trietylamin (100 mg) i metylenklorid (5 ml). Deretter ble den oppnådde blanding omrørt i 30 minutter og konsentrert under redusert trykk.
- 15 Den oppnådde rest ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble tilsatt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (67 mg) i tetrahydrofuran (5 ml) og oppvarmet med
- 20 tilbaketilbake i 1 time. Under isavkjøling ble vann (0,14 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,42 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,14 ml) forsiktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen etterfulgt av kraftig omrøring. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Deretter ble den oppnådde rest
- 25 rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte. Således ble hydrokloridet (220 mg) av tittel-forbindelsen oppnådd som et brunt hygroskopisk amorft fast-
- 30 stoff (utbytte: 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.81-1.90(2H, m), 1.99-2.13(2H, m), 2.82(3H, s), 2.90(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.00-3.12(4H, m), 3.20-3.33(2H, m), 3.41(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.59-3.69(2H, m), 3.80-3.90(1H, m), 6.56-6.62(2H, m), 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12-7.20(2H, m), 7.29-7.35(2H, m).

FAB-masse: 354 (MH $^+$).

Eksempel 112: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etylaminindolin



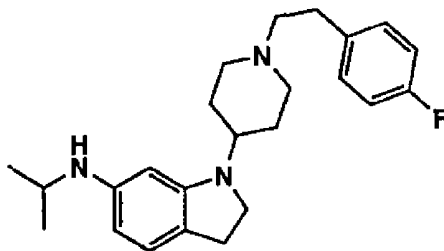
En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminindolin (0,3 g), pyridin (5 ml) og eddiksyreanhydrid (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Etter konsentrering av den resulterende blanding under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble tilsatt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (127 mg) i tetrahydrofuran (5 ml) og oppvarmet med tilbakeløp i 1 time. Under isavkjøling ble vann (0,14 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,42 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,14 ml) forsiktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen etterfulgt av kraftig omrøring. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Deretter ble den resulterende rest rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte. Således ble hydrokloridet (210 mg) av tittelforbindelsen oppnådd som et blekbrunt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.82-1.91 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.00-3.09 (4H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 3.39 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.60-3.72 (3H, m), 6.55-6.62 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10-7.21 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m).

FAB-masse: 368 (MH+).

Eksempel 113: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isopropylaminoindolin



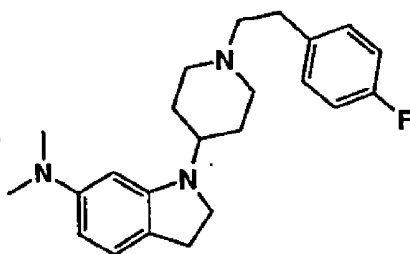
1- [1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (0,3 g),
 aceton (0,075 g), eddiksyre (0,23 g) og triacetoksylert
 natriumborhydrid (0,36 g) ble behandlet som i eksempel 101
 til å gi hydrokloridet (240 mg) av tittelforbindelsen som et
 blekbrunt, hygroskopisk og amorft faststoff (utbytte: 65%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.23 (6H, d, J=7Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 2.02-2.20 (2H,
 m), 2.91 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.13 (4H, m), 3.20-3.29 (2H, m),
 3.40 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.71 (4H, m), 6.61-6.69 (2H, m), 7.09 (1H,
 d, J=8Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m).

FAB-masse: 382 (MH⁺).

Eksempel 114: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-dimetylaminindolin



6-dimetylaminindolin (0,6 g), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon
 (0,98 g), eddiksyre (1,1 g) og triacetoksylert natriumbor-
 hydrid (1,2 g) ble behandlet som i eksempel 101 til å gi
 hydrokloridet (0,77 g) av tittelforbindelsen som et hvitt
 pulver (utbytte: 52%).

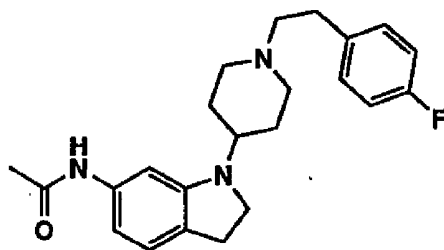
Sm.p. (hydroklorid): 205 - 208°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-2.03 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=8Hz), 2.80 (6H, s),
2.99-3.13 (4H, m), 3.20-3.31 (4H, m), 3.53-3.67 (2H, m), 3.70-
5 3.80 (1H, m), 5.89-5.99 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.19 (2H,
m), 7.29-7.36 (2H, m).

FAB-masse: 367 (MH⁺).

10 Eksempel 115: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (1,0 g)
20 og eddiksyreanhydrid (1 ml) ble behandlet som i eksempel 133
til å gi tittelforbindelsen (450 mg) som et blekgult pulver
(utbytte: 41%).

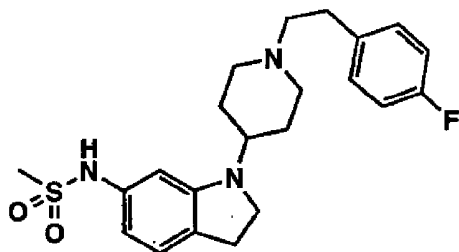
Sm.p.: 148 - 150°C.

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.80-1.91 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.35 (2H, m),
2.62-2.75 (2H, m), 2.81-2.97 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz),
3.13-3.29 (2H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 6.44 (1H,
30 d, J=8Hz), 6.93-7.01 (4H, m), 7.16-7.20 (3H, m).

FAB-masse: 382 (MH⁺).

35 Eksempel 116: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonylaminoindolin



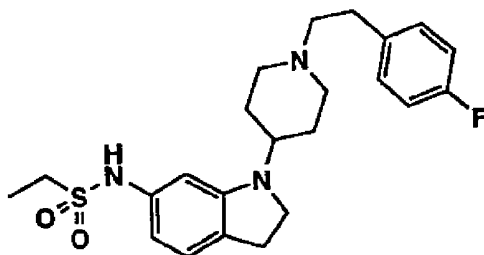
Metansulfonylchlorid (0,4 g) ble tilsatt dråpevis ved 0°C til
 10 en blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 aminoindolin (0,3 g), 4-dimetylaminopyridin (0,1 g) og
 pyridin (10 ml) etterfulgt av omrøring i 2 timer. Deretter
 ble vann og etylacetat tilsatt til reaksjonsoppløsningen og
 lagene ble separert. Det organiske lag ble vasket med vann
 15 og saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat.
 Resten ble rensert ved NH-silikagelkolonnekromatografi
 (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et
 hydroklorid på vanlig måte. Således ble hydrokloridet
 (160 mg) av tittelforbindelsen oppnådd som et blekgult
 20 hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 40%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.80-2.03 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 2.89 (3H, s),
 2.99-3.17 (4H, m), 3.20-3.43 (5H, m), 3.58-3.69 (2H, m), 6.37-
 25 6.40 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (2H,
 m), 9.33 (1H, s).

FAB-masse: 418 (MH⁺).

30 Eksempel 117: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etansulfonylaminoindolin



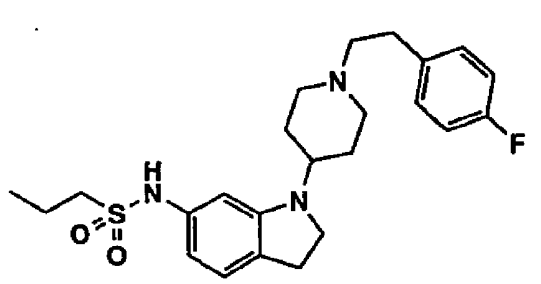
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin og etansulfonylchlorid (0,61 g) ble behandlet som i eksempel 116 til å gi hydrokloridet (160 mg) av tittelforbindelsen som et brunt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 29%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.16(3H, t, J=7Hz), 1.81-1.89(2H, m), 1.94-2.05(2H, m), 2.82(2H, t, J=8Hz), 2.98(2H, q, J=7Hz), 2.99-3.16(4H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.31(2H, t, J=8Hz), 3.35-3.44(1H, m), 3.55-3.68(2H, m), 6.37-6.39(2H, m), 6.93(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.29-7.33(2H, m), 9.42(1H, s).

FAB-masse: 432(MH+).

Eksempel 118: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propansulfonylaminoindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (0,4 g) og propansulfonylchlorid (0,67 g) ble behandlet som i eksempel 116 til å gi hydrokloridet (210 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 37%).

sm.p. (hydroklorid): 166 - 169°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

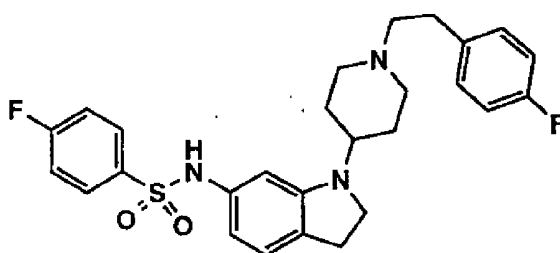
δ(ppm) 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.65(2H, sekstett, J=7Hz), 1.82-2.04(4H, m), 2.84(2H, t, J=8Hz), 2.94(2H, q, J=7Hz), 3.00-3.16(4H, m), 3.22-3.43(5H, m), 3.59-3.68(2H, m), 6.38-6.40(2H, m), 6.91(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.20(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 9.41(1H, s).

FAB-masse: 446 (MH⁺).

Eksempel 119: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorbenzensulfonylamino)indolin

5

10



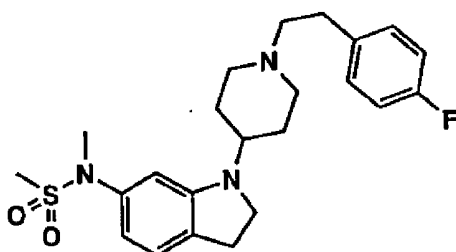
6-(4-fluorbenzensulfonylamino)indolin (0,23 g), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon (0,33 g), eddiksyre (0,36 g) og triacetoksyliert natriumborhydrid (0,42 g) ble behandlet som i eksempel 101 til å gi hydrokloridet (0,29 g) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 68%).
sm.p. (hydroklorid): 140 - 143°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.69-1.73 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=8Hz), 3.01-3.19 (4H, m), 3.20-3.31 (4H, m), 3.51-3.63 (3H, m), 6.12 (1H, d, J=8Hz), 6.28 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.30-7.41 (4H, m), 7.74-7.79 (2H, m).

FAB-masse: 498 (MH⁺).

Eksempel 120: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetsulfonylamino)indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylaminoindolin (150 mg) og metansulfonylchlorid (54 mg) ble behandlet som i eksempel 116 til å gi hydrokloridet (100 mg) av tittelforbindelsen som hvite prismer (utbytte: 55%).

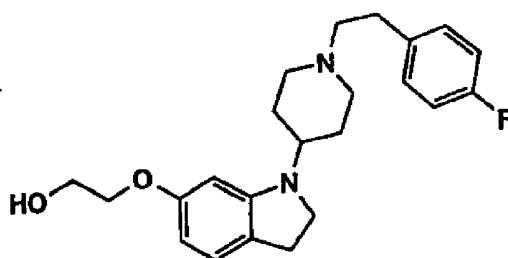
5 sm.p. (hydroklorid): 136 - 139°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.82-1.89 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.01-3.14 (4H, m), 3.17 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 6.54-6.59 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

FAB-masse: 432 (MH⁺).

15 Eksempel 121: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyetoksyindolin



25 60% natriumhydrid (0,11 g) ble tilsatt til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyetoksyindolin (0,8 g) i dimetylformamid (30 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved 50°C. Etter 10 min. ble (t-butyl)dimetylsiloksyetyl bromid (0,67 g) tilsatt til reaksjonsblandingen
30 etterfulgt av omrøring i ytterligere 2 timer. Deretter ble blandingen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
35 konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system). Til resten ble det tilsatt en 1 M oppløsning (2,4 ml) av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran og tetrahydrofuran (20 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved

romtemperatur i 3 timer. Deretter ble blandingen fortynnet med en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesium-

5 sulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/-etanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (300 mg) av tittel-

forbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 25%).

10 sm.p. (hydroklorid): 235 - 238°C.

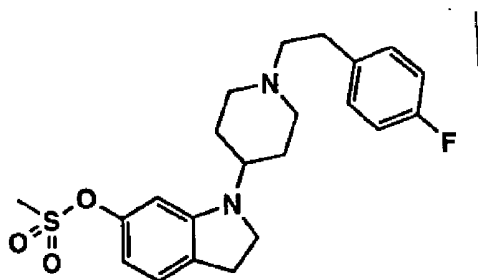
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.84-1.99 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=8Hz), 2.97-3.14 (4H, m), 3.22-3.34 (4H, m), 3.60-3.77 (5H, m), 3.88 (2H, t, J=5Hz),

15 4.79 (1H, br-s), 6.09 (1H, d, J=8Hz), 6.12 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m).

FAB-masse: 385 (MH⁺).

20 Eksempel 122: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyloksyindolin



30 En oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin (1,0 g) i konsentrert hydrogenbromid (20 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Deretter ble blandingen gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natrium-

35 hydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i pyridin (10 ml) og metansulfonylklorid (0,46 g) ble tilsatt dråpevis dertil under isavkjøling. Etter omrøring

over natten ble den oppnådde blanding konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten rensert ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (300 mg) av tittelforbindelsen som et blekbrunt pulver (utbytte: 15%).

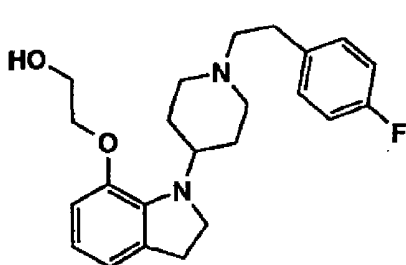
Sm.p. (hydroklorid): 220 - 223°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-1.92 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.14 (4H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.34-3.44 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 6.46-6.48 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

FAB-masse: 419 (MH⁺).

Eksempel 123: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksyetoksyindolin



En oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metoksyindolin (0,3 g) i konsentrert hydrogenbromid (6 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Deretter ble oppløsningen gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt

magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde rest ble oppløst i dimetylformamid (10 ml) og 60% natriumhydrid (32 mg) ble tilsatt dertil etterfulgt av omrøring ved 50°C. Etter 30 min. ble (t-butyl)dimetylsil-

5 oksyetyl bromid (0,19 g) tilsatt til reaksjonsblandingen og den oppnådde blanding ble omrørt i ytterligere 30 min. Etter konsentrering under redusert trykk ble blandingen fortynnet med en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble

10 vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system). Til resten ble det tilsatt en 1 M oppløsning (0,45 ml) av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran og

15 tetrahydrofuran (10 ml) og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble blandingen fortynnet med en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over

20 vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (80 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt, hygroskopisk og amorf

25 faststoff (utbytte: 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

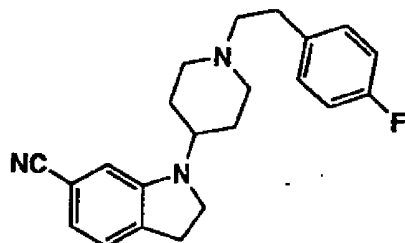
δ (ppm) 1.79-1.86(2H, m), 1.95-2.07(2H, m), 2.91(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.95-3.07(4H, m), 3.20-3.27(2H, m), 3.30-3.41(2H, m),

30 3.56-3.63(2H, m), 3.74(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.96(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.38-4.47(1H, m), 6.69-6.80(3H, m), 7.11-7.21(2H, m), 7.29-7.35(2H, m).

35

FAB-masse: 385 (MH+).

Eksempel 124: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindolin



Trifluormetansulfonsyreanhydrid (0,72 ml) ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylindolin (1,5 g) og trietylamin (1,2 ml) i metylenklorid (1 l) og den oppnådde blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og kloroform tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (1,0 g) som et hvitt pulver (utbytte: 67%).

En del av disse krystaller ble omdannet til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen som hvite pulveraktige krystaller.

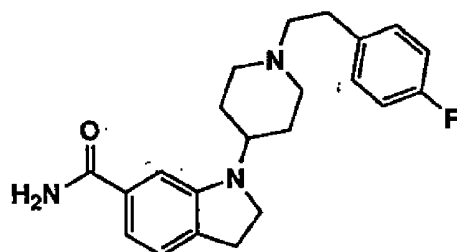
sm.p. (hydroklorid): 230°C (spalting).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.82-1.91 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.00-3.13 (4H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.41 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.59-3.68 (2H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11-7.20 (3H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 10.51 (1H, br-s).

FAB-masse: 350 (MH+).

Eksempel 125: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylindolin



5

En oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindolin (1,0 g) i konsentrert svovelsyre (1 l) ble oppvarmet ved 50°C i 2 timer. Etter fortynning med isvann ble reaksjonsblandingen gjort basisk med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Deretter ble etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen (0,81 g) som et hvitt pulver (utbytte: 77%).

En del av disse krystaller ble omdannet til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

sm.p. (hydroklorid): 160 - 162°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

25

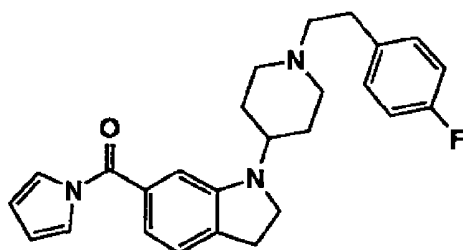
δ(ppm) 1.87-1.95 (2H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=8Hz), 3.04-3.17 (4H, m), 3.24-3.31 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.68 (2H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.79 (1H, br-s).

30

FAB-masse: 368 (MH⁺).

35

Eksempel 126: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-pyrrolylkarbonyl)indolin



En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbonylindolin (0,3 g), 1,4-diklor-1,4-dimetoksybutan (0,7 g), Amberlyst A-21 (0,5 g) og acetonitril (10 ml) ble oppvarmet ved 60°C i 10 timer. Etter filtrering ble reaksjonsblandingen gjort basisk med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og deretter ble etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et oksalat på vanlig måte til å gi oksalatet (0,13 g) av tittelforbindelsen som et blekgult pulver (utbytte: 31%).

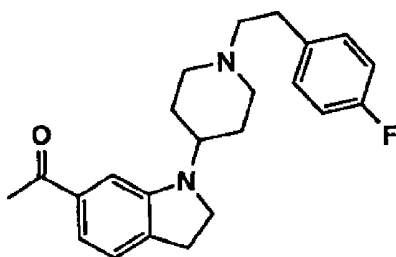
sm.p. (oksalat): 169 - 171°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-1.94 (4H, m), 2.90-2.97 (4H, m), 3.02 (2H, t, J=8Hz), 3.08-3.19 (2H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 6.37 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.21 (3H, m), 7.28-7.34 (4H, m).

FAB-masse: 418 (MH⁺).

Eksempel 127: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetyllindolin



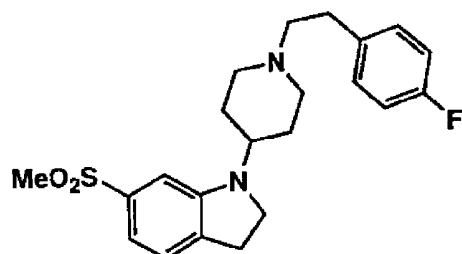
En 2,5 M oppløsning (1,5 ml) av n-butyllitium i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning (30 ml) av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (1,0 g) i tetrahydrofuran i løpet av 5 min. Etter 10 min. ble dimetylacetamid (0,34 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (250 mg) som et gult pulver (utbytte: 27%).
sm.p.: $90 - 92^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.71-1.86 (4H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.57-2.64 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.07-3.16 (2H, m), 3.42-3.56 (1H, m), 3.46 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.94-6.99 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.23 (3H, m).

FAB-masse: 367 (MH^+).

Eksempel 128: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyllindolin



En 2,5 M oppløsning (0,6 ml) av n-butyllitium i heksan ble
 10 tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (470 mg) i tetrahydrofuran (20 ml) i løpet av 10 min. Etter 10 min. ble en mettet oppløsning av svoveldioksyd i tetrahydrofuran (50 ml) tilsatt dertil og den oppnådde blanding ble oppvarmet til
 15 romtemperatur. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under redusert trykk ble dimetylformamid (10 ml) og metyljodid (100 mg) tilsatt til resten og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, en
 20 mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat ble tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet
 25 (20 mg) av tittelforbindelsen som brune prizmer (utbytte: 3,8%).

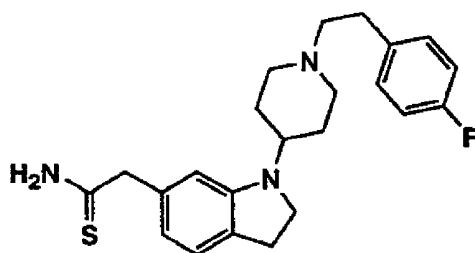
sm.p. (hydroklorid): 228°C (spalting).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

30 $\delta(\text{ppm})$ 1.83-2.09 (4H, m), 2.98-3.18 (6H, m), 3.10 (3H, s),
 3.20-3.31 (2H, m), 3.44 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.59-3.68 (2H, m),
 3.80-3.93 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.23 (3H,
 35 m), 7.30-7.35 (2H, m).

FAB-masse: 403 (MH+).

Eksempel 129: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-tiokarbamoylmetylindolin



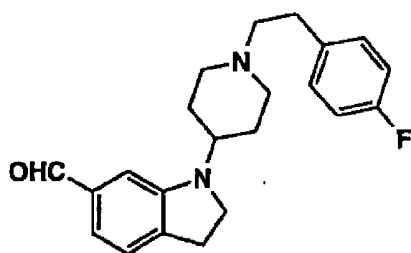
En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindolin (720 mg), fosforpentasulfid (250 mg) og pyridin (20 ml) ble oppvarmet med tilbakeløp i 1 time. Deretter ble blandingen fortynnet med en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (170 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt hygroskopisk amorf faststoff (utbytte: 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.86-1.94 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.03-3.16 (4H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.60-3.74 (3H, m), 3.70 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 9.26 (1H, br-s), 9.42 (1H, br-s), 10.60 (1H, br-s).

FAB-masse: 398 (MH $^+$).

Eksempel 130: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin



10 En 2,5 M oppløsning (50 ml) av n-butyllitium i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (40 mg) i tetrahydrofuran (1 l) i løpet av 10 min. Etter 10 min. ble dimetylformamid (11,6 ml) tilsatt dertil og den oppnådde

15 blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid (200 ml) og etylacetat (500 ml) tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk

20 til å gi den urene tittelforbindelse (37,5 g). En del av dette urene produkt ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) til å gi tittelforbindelsen som et gult pulver.

sm.p.: $109 - 111^{\circ}\text{C}$.

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

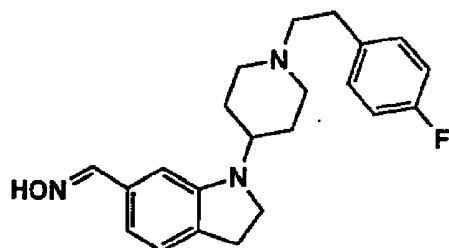
$\delta(\text{ppm})$ 1.78-1.80 (4H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.10-3.19 (2H, m),

30 3.42-3.53 (1H, m), 3.50 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13-7.19 (3H, m), 9.85 (1H, s).

FAB-masse: 353 (MH+).

35

Eksempel 131: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylindolin



En suspensjon av urent 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (35 g), hydroksylammoniumklorid (10,4 g) og vannfritt natriumacetat (12,3 g) i etanol (400 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 døgn. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med etylacetat (500 ml), en 8 N vandig oppløsning (30 ml) av natriumhydroksyd og vann (100 ml) og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet, ble resten oppløst i en blanding av varm toluen (100 ml) og isopropyleter (100 ml) og ble avkjølt ved romtemperatur. De oppnådde krystaller ble samlet ved filtrering og tørket ved 50°C til å gi tittelforbindelsen (31 g) som et blekgult pulver (utbytte: 85%).

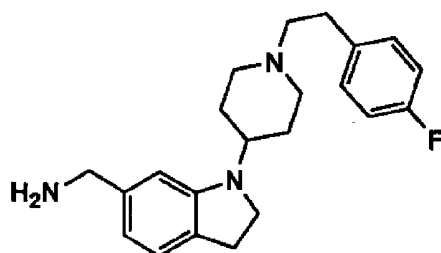
sm.p.: 152 - 154°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.78-1.85(4H, m), 2.08-2.20(2H, m), 2.56-2.64(2H, m), 2.78-2.84(2H, m), 2.92(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.19(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 3.46(2H, t, J=8Hz), 6.69(1H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.15-7.20(2H, m), 8.06(1H, s).

FAB-masse: 368 (MH⁺).

Eksempel 132: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin



Under isavkjøling og omrøring ble 1-[1-(4-fluorfenetyl)-
piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylindolin (31 g) tilsatt i
porsjoner til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (8,0 g)
i tetrahydrofuran (500 ml) og deretter ble den oppnådde
blanding oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer. Under avkjøling
med isvann ble vann (8 ml), en 5 N vandig oppløsning (24 ml)
av natriumhydroksyd og ytterligere vann (8 ml) forsiktig
tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen etterfulgt av
kraftig omrøring. Det oppnådde presipitat ble avfiltrert og
filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi den
urene tittelforbindelse (omtrent 30 g). En del av dette
urene produkt ble rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi
(etylacetat) og rekrySTALLISERT fra etylacetat-isopropyleter
blandinger til å gi tittelforbindelsen som et blekgult
pulver.

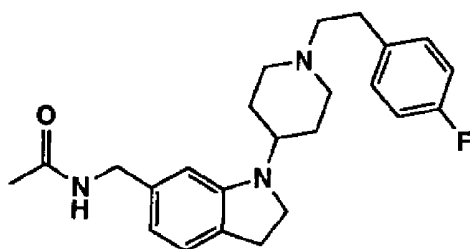
sm.p.: 83 - 85°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.52-2.02(6H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.56-2.63(2H,
m), 2.78-2.83(2H, m), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.18(2H, m),
3.37-3.50(1H, m), 3.41(2H, t, J=8Hz), 3.69(2H, s), 6.39(1H, s),
6.51(1H, d, J=8Hz), 6.93-7.01(3H, m), 7.12-7.20(2H, m).

FAB-masse: 354 (MH⁺).

Eksempel 133: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



Under isavkjøling ble acetylklorid (6,6 ml) tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (30 g) oppnådd i det foregående og trietylamin (9,4 g) i acetonitril (500 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter tilsetning av en 5 N vandig oppløsning (40 ml) av natriumhydroksyd og vann (500 ml) til reaksjonsoppløsningen ble de resulterende krystallinske presipitater samlet ved filtrering, vasket påfølgende med vann og etylacetat og deretter tørket ved 50°C over natten til å gi den urene tittelforbindelse (22,8 g). Dette urene produkt ble rekrySTALLISERT påfølgende fra etylacetat og etanol til å gi tittelforbindelsen (17,9 g) som hvite nåler (utbytte: 54%).

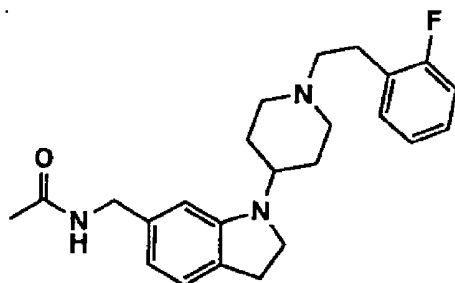
sm.p.: 160 - 162°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.78-1.86 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.12-2.28 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8Hz), 3.08-3.26 (2H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 4.33 (2H, d, J=6Hz), 5.69 (1H, br-s), 6.34 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.14-7.20 (2H, m).

FAB-masse: 396 (MH⁺).

Eksempel 134: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidomethylindolin (250 mg) og

2-fluorfenetyl bromid (220 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (190 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 52%).

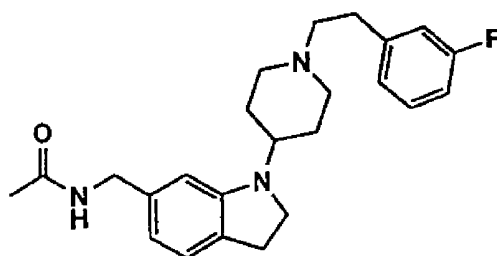
sm.p.: 160 - 161°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.51-1.68(2H, m), 1.81-1.92(2H, m), 2.00(3H, s), 2.20-2.40(2H, m), 2.70-2.89(4H, m), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.01-3.10(2H, m), 3.40-3.48(3H, m), 4.32(2H, d, J=6Hz), 6.39(1H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.98-7.10(3H, m), 7.18-7.30(2H, m).

FAB-masse: 396(MH⁺).

Eksempel 135: Syntese av 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidomethylindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidomethylindolin (250 mg) og 3-fluorfenetyl bromid (220 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi tittelforbindelsen (210 mg) som hvite nåler (utbytte: 58%).

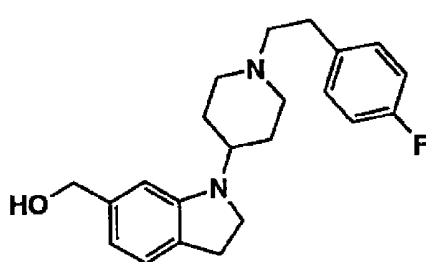
sm.p.: 161 - 162°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.51-1.68 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.00 (3H, s),
2.11-2.37 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.12-3.29 (2H, m), 3.40-3.48 (3H, m), 4.32 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.38 (1H,
s), 6.51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98-6.98 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m),
7.21-7.30 (1H, m).

FAB-masse: 396 (MH+).

Eksempel 136: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylinolin



En 2,5 M oppløsning (100 ml) av n-butyllitium i heksan ble
tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning (2 l) av
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (80 g) i
tetrahydrofuran i løpet av 15 min. Etter 10 min. ble
dimetylformamid (23,2 ml) tilsatt dertil og den oppnådde
blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en
mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid (400 ml) og etyl-
acetat (1 l) tilsatt dertil og lagene ble separert. Det
organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over
vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
trykk. Til den oppnådde rest ble det tilsatt etanol (240 ml)
og natriumborhydrid (7,6 g) og den oppnådde blanding ble
omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter tilsetning av
isvann (480 ml) til reaksjonsblandingen ble de oppnådde
krystaller samlet ved filtrering, vasket med vann og luft-
tørket ved 50°C i et døgn til å gi tittelforbindelsen
(omtrent 71 g) som et gult pulver. En del av dette urene
produkt ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi

(etylacetat/metanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet av tittel-forbindelsen som et blekt purpurfarget pulver.
sm.p. (hydroklorid): 190°C (spalting).

5

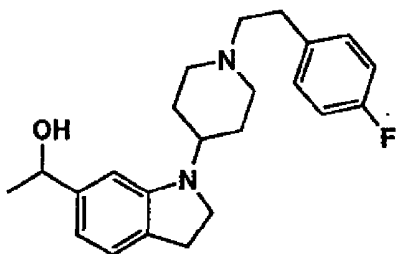
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.81-1.90 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.02-3.13 (4H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.31 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
10 3.68-3.63 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.38 (2H, s), 6.30-6.37 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12-7.20 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m),
10.60 (1H, br-s).

15 FAB-masse: 355 (MH+).

Eksempel 137: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indolin

20



25

Natriumborhydrid (0,03 g) ble tilsatt til en oppløsning (5 ml) av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetylindolin (0,17 g) i etanol og den oppnådde blanding ble omrørt
30 ved romtemperatur over natten. Deretter ble etylacetat og vann tilsatt til reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble resten rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system)
35 til å gi tittelforbindelsen (150 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 89%).

Til en oppløsning av denne oljeaktige substans i aceton ble oksalsyre (37 mg) tilsatt til å gi oksalatet (140 mg) av tittelforbindelsen som et grått pulver.

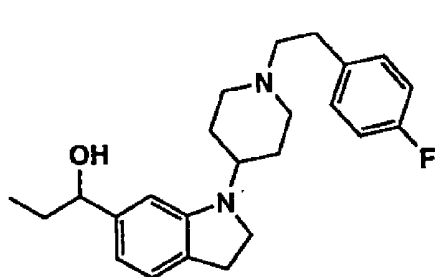
sm.p. (oksalat): 113 - 116°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.28(3H, d, J=6Hz), 1.84-2.05(4H, m), 2.84(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.35(8H, m), 3.55-3.68(2H, m), 3.70-3.80(1H, m), 4.61(1H, q, J=6Hz), 6.52-6.54(2H, m), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21(2H, m), 7.32-7.36(2H, m).

FAB-masse: 369(MH⁺).

Eksempel 138: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksypropyl)indolin



En 3 M oppløsning (1,4 ml) av etylmagnesium i eter ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (1,0 g) i tetrahydrofuran (30 ml) og den oppnådde blanding ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet ble resten rensert ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/-etylacetat-system) til å gi tittelforbindelsen (710 mg) som en fargeløs olje (utbytte: 66%).

Til en oppløsning av denne oljen (200 mg) i aceton ble oksalsyre (47 mg) tilsatt for å gi oksalatet (150 mg) av tittelforbindelsen som et blekbrunt pulver.

sm.p. (oksalat): 106 - 108°C.

⁵ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

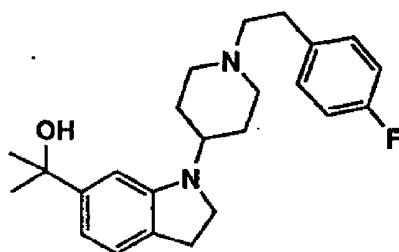
δ(ppm) 0.80 (3H, t, J=7Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 2.95-3.25 (6H, m), 3.31 (2H, t, J=8Hz),
 10 3.51-3.62 (2H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 4.32 (1H, t, J=6Hz),
 6.49-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m),
 7.31-7.35 (2H, m).

FAB-masse: 383 (MH⁺).

15

Eksempel 139: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-1-metyletyl)indolin

20



25

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,75 g),
 en 2,5 M oppløsning (1,1 ml) av n-butyllitium i heksan og
 aceton (0,16 g) ble behandlet som i eksempel 130 til å gi
 oksalatet (250 mg) av tittelforbindelsen som et blekgult
 30 pulver (utbytte: 35%).

sm.p. (oksalat): 179 - 182°C.

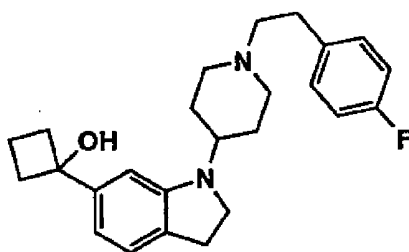
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.38 (6H, s), 1.81-1.90 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz),
 35 2.91-3.04 (4H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.30 (2H, t, J=8Hz),
 3.50-3.59 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 6.63-6.65 (2H, m), 6.92 (1H,
 d, J=8Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m).

FAB-masse: 383 (MH⁺).

Eksempel 140: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksycyklobutyl)indolin

5



10

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,5 g),
en 2,5 M oppløsning (0,8 ml) av n-butyllitium i heksan og
15 cyklobutanon (0,14 ml) ble behandlet som i eksempel 130 til å
gi hydrokloridet (150 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt
pulver (utbytte. 29%).

sm.p. (hydroklorid): 172 - 175°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

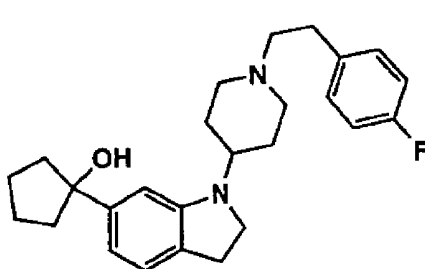
20

δ(ppm) 1.53-1.64 (1H, m), 1.82-1.94 (3H, m), 1.96-2.09 (2H,
m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=8Hz),
3.00-3.44 (9H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.72 (1H, d,
25 J=8Hz), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-masse: 395 (MH⁺).

Eksempel 141: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksycyklopentyl)indolin

30

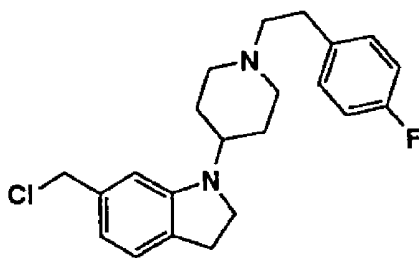


1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,5 g),
 en 2,5 M oppløsning (0,8 ml) av n-butyllitium i heksan og
 cyklopentanon (0,17 ml) ble behandlet som i eksempel 130 til
 å gi hydrokloridet (240 mg) av tittelforbindelsen som et
 5 hvitt pulver (utbytte: 45%).
 sm.p. (hydroklorid): 191 - 194°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.64-2.00 (12H, m), 2.81 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.96-
 10 3.04 (2H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.20-3.31 (2H, m), 3.34-3.78 (5H,
 m), 6.59 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7.11-7.19 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m).
 15 FAB-masse: 409 (MH+).

Eksempel 142: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin

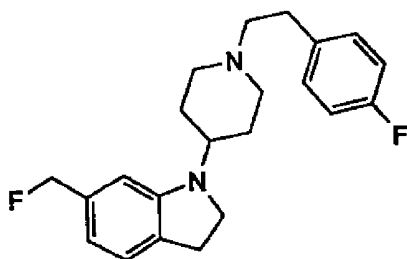


Konsentrert saltsyre (280 ml) ble tilsatt til 1-[1-(4-fluor-
 fenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindolin (omtrent 70 g)
 og den oppnådde blanding ble omrørt ved 80°C i 1 døgn. Under
 30 isavkjøling ble reaksjonsblandingen nøytralisert med en
 konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd etterfulgt
 av tilsetning av etylacetat (200 ml). De oppnådde krystaller
 ble samlet ved filtrering og oppløst i etylacetat (500 ml) og
 en 5 N vandig oppløsning (500 ml) av natriumhydroksyd og
 35 lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med
 saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
 konsentrert under redusert trykk til å gi tittelforbindelsen
 (70 g) som et blekgult pulver (utbytte: 94%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.76-1.90 (4H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=8Hz), 3.10-3.24 (2H, m), 3.36-3.51 (1H, m), 3.43 (2H, t, J=8Hz), 4.53 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=8Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.14-7.19 (2H, m).

Eksempel 143: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluormetylindolin



Diethylaminosulfatrifluorid (DAST, 160 mg) ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindolin (300 mg) i metylenklorid (10 ml) og den oppnådde blanding ble omrørt i 1 time. Deretter ble en mettend vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og den oppnådde resten ble rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (100 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver (utbytte: 30%).

sm.p. (hydroklorid): 190°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.84-1.93 (2H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.00-3.16 (4H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, t, J=8Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 5.28 (2H, d, J=22Hz),

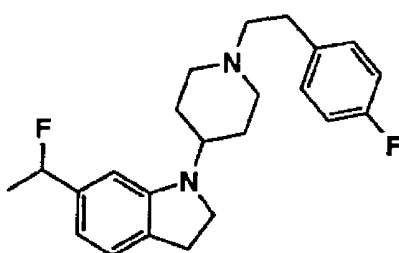
6.60-6.63 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16-7.21 (2H, m),
7.33-7.36 (2H, m), 10.70 (1H, br-s).

FAB-masse: 357 (MH+).

5

Eksempel 144: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-fluoretyl)indolin

10



15

Dietylaminosulfatrifluorid (DAST, 220 mg) ble tilsatt dråpevis ved -78°C til en oppløsning (20 ml) av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indolin (400 mg) i metylenklorid og den oppnådde blanding ble omrørt i 1 time.

Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og kloroform tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og den oppnådde resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (100 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 23%).

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

30

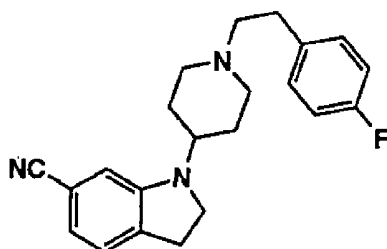
$\delta(\text{ppm})$ 1.55 (3H, dd, $J=24, 6\text{Hz}$), 1.82-1.92 (2H, m),

1.96-2.10 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.01-3.18 (4H, m), 3.22-3.49 (4H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 5.57 (1H, dq, $J=48, 6\text{Hz}$), 6.54-6.61 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m).

35

FAB-masse: 371 (MH+).

Eksempel 145: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometylindolin



- 5
- 10 Dimetylsulfoksyd (500 ml) og natriumcyanid (9,8 g) ble til-
satt til 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetyl-
indolin (omtrent 70 g) og den oppnådde blanding ble omrørt
ved 50°C i 2 timer. Deretter ble isvann (500 ml) tilsatt til
reaksjonsblandingen etterfulgt av kraftig omrøring. De opp-
15 nådde krystaller ble samlet ved filtrering, vasket med vann
og lufttørket ved 80°C til å gi tittelforbindelsen (67 g) som
et blekgult pulver (utbytte: 93%).

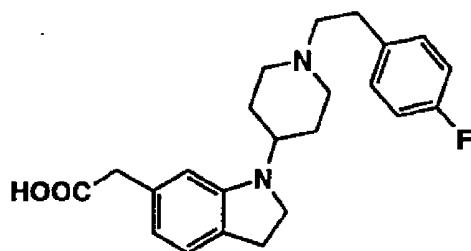
En del av dette produkt ble renset ved silikagelkolonnekroma-
20 tografi (etylacetat/heksan-system) etterfulgt av omdannelse
til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet av
tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
sm.p. (hydroklorid): 211 - 214°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

- 25 δ(ppm) 1.83-1.91(2H, m), 1.99-2.12(2H, m), 2.90(2H, t,
J=8Hz), 3.00-3.19(4H, m), 3.21-3.32(2H, m), 3.35(2H, t, J=8Hz),
3.60-3.80(3H, m), 3.90(2H, s), 6.49(1H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz),
30 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.21(2H, m), 7.30-7.40(2H, m).

FAB-masse: 364(MH⁺).

Eksempel 146: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin



- 10 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometylindolin (omtrent 67 g) ble oppløst i vann (134 ml) og konsentrert svovelsyre (134 ml) og den oppnådde oppløsning ble oppvarmet med tilbakeløp i 7 timer. Under isavkjøling ble pH-verdien i reaksjonsblandingen innstilt til 10 med en konsentrert vandig
 15 oppløsning av natriumhydroksyd. Deretter ble etylacetat (300 ml) tilsatt etterfulgt av kraftig omrøring. Etter at pH-verdien i den oppnådde blanding var innstilt til omtrent 6 med konsentrert saltsyre, ble de resulterende krystallinske presipitater samlet ved filtrering, vasket med vann og luft-
 20 tørket ved 50°C over en dag og en natt til å gi tittelforbindelsen (58 g) som et hvitt pulver (utbytte: 76%).
 sm.p.: 130 - 132°C.

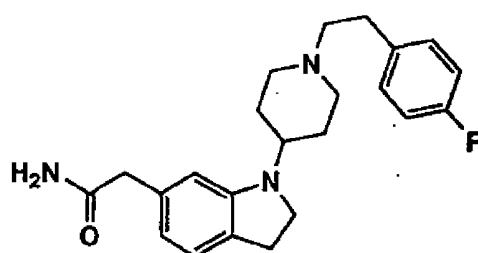
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

- 25 δ(ppm) 1.53-1.73 (4H, m), 2.70-2.90 (4H, m), 3.00-3.53 (12H, m), 6.31 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz),
 7.04-7.15 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m).

FAB-masse: 383 (MH⁺).

30

Eksempel 147: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindolin



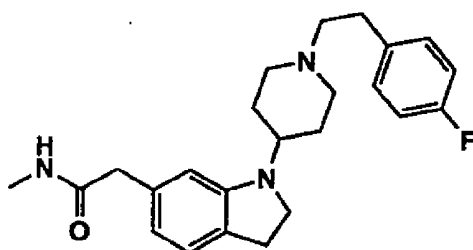
Urent 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometyl-indolin (230 mg) ble oppløst i konsentrert svovelsyre (5 ml) og den oppnådde oppløsning ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med isvann og pH-verdien ble justert til 10 under isavkjøling med en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Etter ekstraksjon av reaksjonsblandingen med etylacetat ble det organiske laget vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (200 mg) av tittelforbindelsen som et hvitt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 76%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-1.92 (2H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.16 (4H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-4.10 (5H, m), 6.43-6.51 (2H, m), 6.81 (1H, br-s), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.39 (3H, m).

FAB-masse: 382 (MH⁺).

Eksempel 148: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(metylkarbamoylmetyl)indolin



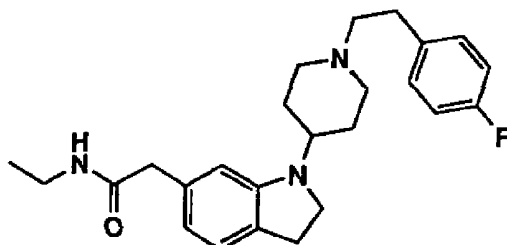
Etylklorkarbonat (87 mg) ble tilsatt, ved -78°C, til en blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (250 mg), trietylamin (81 mg), dimetylformamid (6 ml) og tetrahydrofuran (8 ml). Etter oppvarming av den oppnådde blanding til -30°C, ble en 2 N oppløsning (0,4 ml) av metylamin i tetrahydrofuran tilsatt dertil. Den oppnådde

blanding ble videre oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 30 min. Isvann og etylacetat ble tilsatt til den flytende reaksjonsblanding og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket påfølgende med vann, en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) etterfulgt av omdannelse til et hydroklorid på vanlig måte til å gi hydrokloridet (120 mg) av tittelforbindelsen som en hvit hygroskopisk amorf substans (utbytte: 45%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-1.92 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.55 (3H, d, J=4Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 2.99-3.16 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.76 (3H, m), 6.45-6.50 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=4Hz), 10.53 (1H, br-s).
FAB-masse: 396 (MH⁺).

Eksempel 149: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylmetyl)indolin



Under isavkjøling ble 1,1'-karbonyldiimidazol (1,0 g) tilsatt til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylmindolin (2,0 g) i dimetylformamid (40 ml). Etter omrøring av blandingen i 2 timer ble etylaminhydroklorid (0,51 g) tilsatt dertil. Deretter ble den oppnådde blanding oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 5 timer. En mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og

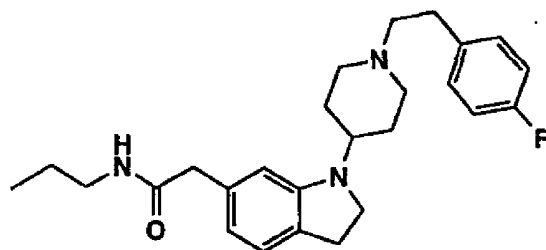
etylacetat ble tilsatt til reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten oppløst i varm toluen
 5 (10 ml). Etter avkjøling til romtemperatur ble de oppnådde krystaller samlet ved filtrering til å gi tittelforbindelsen (1,3 g) som et hvitt pulver (utbytte: 56%).

Deretter ble produktet omdannet til et hydroklorid på vanlig
 10 måte etterfulgt av rekrySTALLISERING fra aceton til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
 sm.p. (hydroklorid): 161 - 164°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

15 δ(ppm) 0.99 (3H, t, J=7Hz), 1.83-1.93 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 2.98-3.17 (6H, m), 3.23-3.39 (6H, m), 3.61-3.75 (3H, m), 6.41-6.48 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.92 (1H, br-s).
 20 FAB-masse: 410 (MH⁺).

Eksempel 150: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propylkarbamoylmetyl)indolin



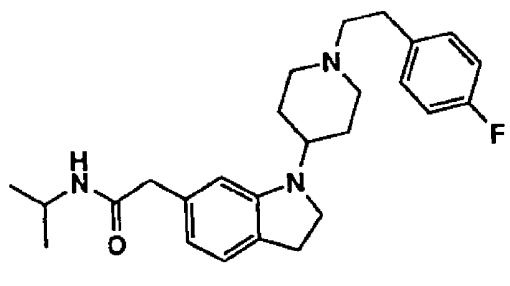
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylinolin (220 mg), 1,1'-karbonyldiimidazol (110 mg) og n-propylamin
 35 (41 mg) ble behandlet som i eksempel 149 til å gi tittelforbindelsen (90 mg) som hvite nåler (utbytte: 37%).
 sm.p.: 143 - 145°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 0.83 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.42 (2H, sextet, $J=7\text{Hz}$),
 1.75-1.79 (4H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.53-2.71 (2H, m), 2.78-
 5 2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.09-3.21 (4H, m), 3.37-3.49 (1H,
 m), 3.42 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 5.51 (1H, br-s), 6.29 (1H,
 s), 6.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92-7.01 (3H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

10 FAB-masse: 424 (MH+).

Eksempel 151: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isopropylkarbamoylmetyl)indolin



Under isavkjøling ble 1,1'-karbonyldiimidazol (15 g) tilsatt
 til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 karboksymetylinolin (30 g) i dimetylformamid (240 ml) og den
 25 oppnådde blanding ble omrørt i 2 timer. Etter tilsetning av
 isopropylamin (5,6 g) ble blandingen oppvarmet til romtemp-
 eratur og deretter omrørt i ytterligere 2 timer. Deretter
 ble isvann (240 ml) og etylacetat (300 ml) tilsatt til
 reaksjonsblandingen og lagene ble separert. Det organiske
 30 laget ble vasket påfølgende med vann, en mettet vandig
 oppløsning av natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket
 over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
 trykk. Resten oppløst i varmt etylacetat (80 ml). Etter
 avkjøling til romtemperatur ble de resulterende krystaller
 35 samlet ved filtrering til å gi tittelforbindelsen (17,2 g)
 som et hvitt pulver (utbytte: 52%).

Deretter ble produktet omdannet til et hydroklorid på vanlig måte etterfulgt av rekrystallisering fra etanol til å gi hydrokloridet av tittelforbindelsen som et hvitt pulver.
sm.p. (hydroklorid): 153 - 155°C.

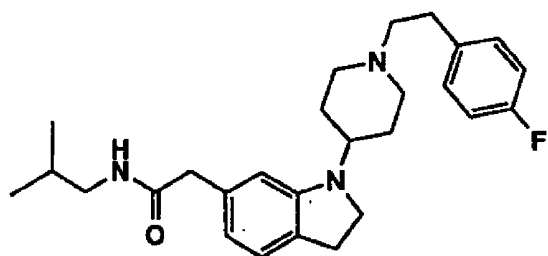
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.03 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.84-1.92 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.01-3.16 (4H, m), 3.20-3.38 (6H, m),
10 3.61-3.83 (4H, m), 6.42-6.46 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.16-7.23 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

FAB-masse: 424 (MH+).

15 Eksempel 152: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isobutylkarbamoylmetyl)indolin

20



25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylinolin
(300 mg), 1,1'-karbonyldiimidazol (150 mg) og isobutylamin
(69 mg) ble behandlet som i eksempel 151 til å gi hydroklo-
ridet (270 mg) av tittelforbindelsen som hvite nåler
(utbytte: 72%).

30 sm.p. (hydroklorid): 122 - 124°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

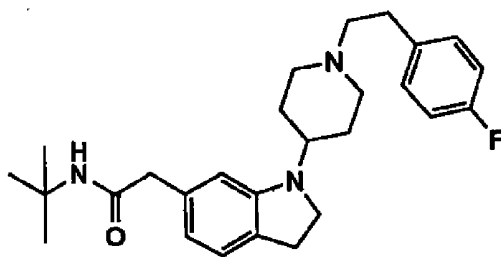
$\delta(\text{ppm})$ 0.81 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.66 (1H, septett, $J=7\text{Hz}$),
1.84-1.92 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.81-2.90 (4H, m), 3.02-
3.15 (2H, m), 3.23-3.38 (4H, m), 3.44-3.73 (5H, m), 6.48-6.53 (2H,
m), 6.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17-7.22 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m),
7.94 (1H, br-s).

FAB-masse: 438 (MH⁺).

Eksempel 153: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(t-butylkarbamoylmetyl)indolin

5

10



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylinolin
(250 mg), 1,1'-karbonyldiimidazol (130 mg) og t-butylamin
(58 mg) ble behandlet som i eksempel 151 til å gi hydro-
kloridet (140 mg) av tittelforbindelsen som et blekbrunt
pulver (utbytte: 45%).

sm.p. (hydroklorid): 189 - 192°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

20

δ(ppm) 1.24(9H, s), 1.84-1.92(2H, m), 2.03-2.16(2H, m),

2.87(2H, t, J=8Hz), 3.03-3.15(4H, m), 3.22-3.30(4H, m), 3.34(2H,

t, J=8Hz), 3.58-3.77(3H, m), 6.47-6.50(2H, m), 6.95(1H, d,

25

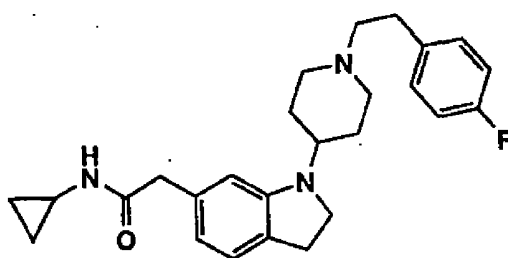
J=8Hz), 7.16-7.21(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 7.58(1H, br-s),

10.69(1H, br-s).

FAB-masse: 438 (MH⁺).

30

Eksempel 154: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(cyklopropylkarbamoylmetyl)indolin



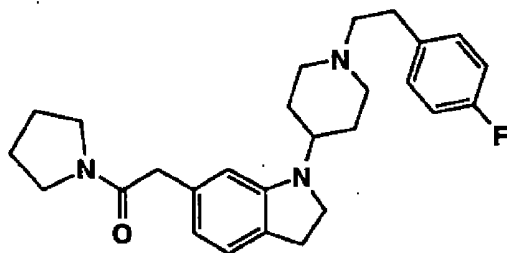
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylinolin
 (250 mg), 1,1'-karbonyldiimidazol (130 mg) og cyklopropylamin
 (45 mg) ble behandlet som i eksempel 151 til å gi tittel-
 forbindelsen (110 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 40%).
 sm.p.: 182 - 184°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 0.36-0.41(2H, m), 0.69-0.74(2H, m), 1.75-1.90(4H,
 m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.71(3H, m), 2.75-2.90(2H, m),
 2.94(2H, t, J=8Hz), 3.10-3.25(2H, m), 3.35-3.48(5H, m), 5.60(1H,
 br-s), 6.26(1H, s), 6.42(1H, d, J=8Hz), 6.96-7.01(3H, m),
 7.15-7.20(2H, m).

FAB-masse: 422 (MH⁺).

Eksempel 155: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(tetrametylenkarbamoylmetyl)indolin



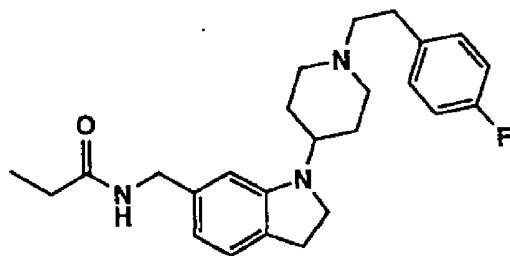
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylin-
 (360 mg), 1,1'-karbonyldiimidazol (160 mg) og pyrrolidin
 (70 mg) ble behandlet som i eksempel 151 til å gi hydro-
 kloridet (280 mg) av den i overskriften angitte forbindelse
 som et hvitt pulver (utbytte: 60%).
 sm.p. (hydroklorid): 159 - 161°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.90-2.04(8H, m), 2.86(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.19(4H,
 m), 3.21-3.39(6H, m), 3.42(2H, t, J=8Hz), 3.61-3.76(3H, m),
 6.41(1H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.17-
 7.22(2H, m), 7.30-7.37(2H, m).

FAB-masse: 436(MH⁺).

Eksempel 156: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin
 (200 mg), trietylamin (69 mg) og propionylklorid (63 mg) ble
 behandlet som i eksempel 133 til å gi hydrokloridet (88 mg)

av den i overskriften angitte forbindelse som et blekbrunt pulver (utbytte: 35%).

sm.p. (hydroklorid): 157°C (spalting).

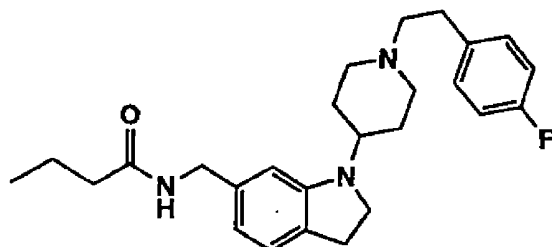
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

5 δ(ppm) 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.82-2.10(4H, m), 2.10(2H, q, J=7Hz), 2.84(2H, t, J=8Hz), 2.92-3.14(4H, m), 3.21-3.35(4H, m), 3.59-3.73(3H, m), 4.12(2H, d, J=6Hz), 6.41(1H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.15-7.20(2H, m), 7.30-7.35(2H, m), 8.12(1H, t, J=6Hz).

FAB-masse: 410 (MH⁺).

15 Eksempel 157: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-butyryl)aminometylindolin

20



25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (200 mg), trietylamin (69 mg) og n-butyrylchlorid (72 mg) ble behandlet som i eksempel 133 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (110 mg) som blekgule nåler (utbytte: 46%).

30 sm.p.: 153 - 155°C.

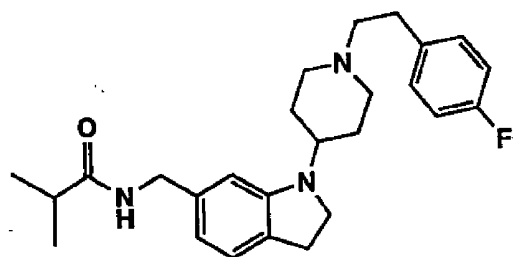
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

 δ(ppm) 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.68(2H, sekstett, J=7Hz), 1.75-1.83(4H, m), 2.10-2.22(2H, m), 2.17(2H, q, J=7Hz), 35 2.55-2.70(2H, m), 2.74-2.90(2H, m), 2.93(2H, t, J=8Hz), 3.05-3.20(2H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.42(2H, t, J=8Hz), 4.34(2H, d, J=6Hz), 6.33(1H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.95-7.00(3H, m),

7.10-7.19(2H, m).

FAB-masse: 424 (MH+).

Eksempel 158: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin



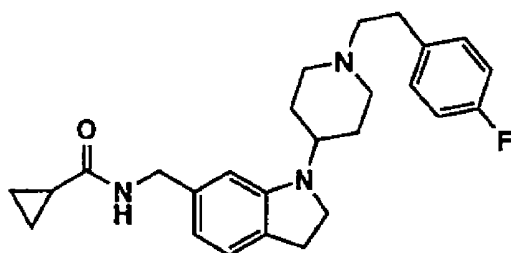
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (300 mg), trietylamin (80 mg) og isobutyrylklorid (90 mg) ble behandlet som i eksempel 133 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (200 mg) som hvite nåler (utbytte: 58%). sm.p.: 163 - 165°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.17(6H, d, J=7Hz), 1.51-1.66(2H, m), 1.75-1.87(2H, m), 2.10-2.25(2H, m), 2.36(1H, septett, J=7Hz), 2.56-2.72(2H, m), 2.75-2.95(2H, m), 2.93(2H, t, J=8Hz), 3.08-3.25(2H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.42(2H, t, J=8Hz), 4.34(2H, d, J=6Hz), 6.33(1H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.96-7.01(3H, m), 7.15-7.19(2H, m).

FAB-masse: 424 (MH+).

Eksempel 159: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropankarboksaminometylindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin
(250 mg) og cyklopropankarbonylchlorid (81 mg) ble behandlet
5 som i eksempel 133 til å gi hydrokloridet (100 mg) av den i
overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver
(utbytte: 31%).

sm.p.: 143 - 146°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

10

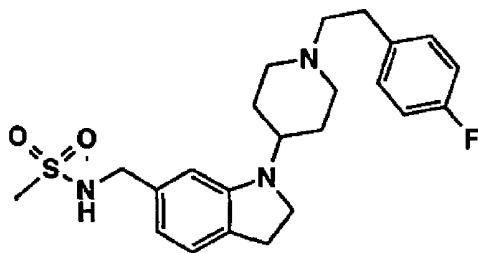
δ(ppm) 0.60-0.69(4H, m), 1.55-1.63(1H, m), 1.83-1.90(2H,
m), 1.99-2.09(2H, m), 2.86(2H, t, J=8Hz), 3.02-3.16(4H, m),
3.22-3.30(2H, m), 3.31(2H, t, J=8Hz), 3.60-3.79(3H, m), 4.16(2H,
15 d, J=6Hz), 6.47(1H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz),
7.16-7.21(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.43(1H, d, J=6Hz).

FAB-masse: 422 (MH⁺).

20

Eksempel 160: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylsulfonylaminometylindolin

25



30

Under isavkjøling ble metansulfonylchlorid (78 mg) tilsatt
dråpevis til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-
4-yl]-6-aminometylindolin (200 mg) i pyridin (20 ml) og den
35 resulterende blandingen ble omrørt i 30 min. Etter
konsentrering under redusert trykk ble resten delt mellom
etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med
saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten renset

ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) etterfulgt av omdanning til et hydroklorid på en vanlig måte til å gi hydrokloridet (160 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt hygroskopisk amorft faststoff

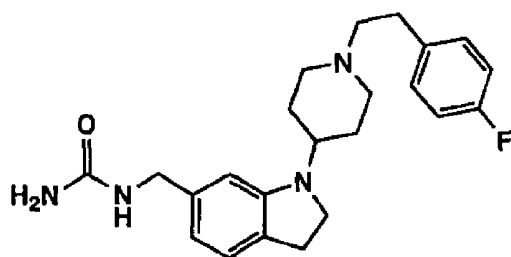
5 (utbytte: 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.81-1.91(2H, m), 2.00-2.12(2H, m), 2.78(3H, s),
 10 2.82-2.90(2H, m), 2.97-3.15(4H, m), 3.19-3.30(2H, m), 3.33(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.58-3.75(3H, m), 4.02(2H, s), 6.53(1H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.19(2H, m), 7.30-7.34(2H, m), 7.42(1H, br-s), 10.70(1H, br-s).

15 FAB-masse: 432 (MH+).

Eksempel 161: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindolin



En oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (300 mg) og nitrourea (90 mg) i metanol
 30 (10 ml) ble oppvarmet under tilbaketrekning i 3 timer. Etter konsentrering under redusert trykk ble resten krystallisert fra etylacetat. De resulterende krystaller ble oppløst i etanol, etterfulgt av omdanning til et hydroklorid til å gi hydrokloridet (260 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et grått hygroskopisk amorft faststoff (utbytte:
 35 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.83-2.02(4H, m), 2.84(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.98-3.16(4H,

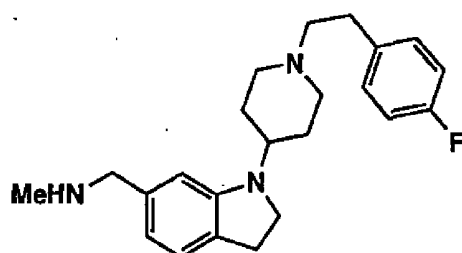
m), 3.20-3.74 (7H, m), 4.04 (2H, br-s), 6.42 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m).

FAB-masse: 397 (MH+).

5

Eksempel 162: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometylindolin

10



15

Etylklorkarbonat (300 mg) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (800 mg) og trietylamin (290 mg) i metylenklorid (20 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt i 90 min. Etter konsentrering under redusert trykk ble resten delt mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble deretter tilsatt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (260 mg) i tetrahydrofuran (20 ml) og den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Under avkjøling med isvann ble vann (0,26 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,78 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,26 ml) forsiktig tilsatt dråpevis til reaksjonsoppløsningen, etterfulgt av kraftig omrøring. Det resulterende presipitat ble frafiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (700 mg) som en olje (utbytte: 83%).

35

En porsjon av dette produktet ble omdannet til et hydroklorid på en vanlig måte til å gi hydrokloridet av den i over-

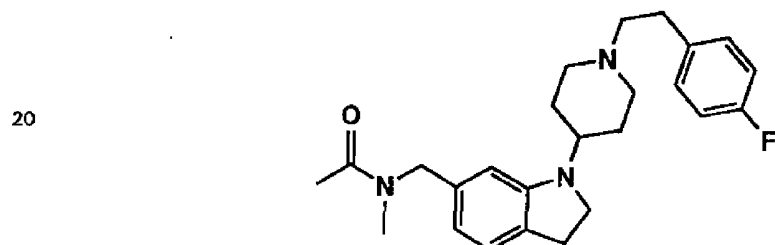
skriften angitte forbindelse som et mørkerødt hygroskopisk amorft faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

5 $\delta(\text{ppm})$ 1.90-1.98(2H, m), 2.06-2.20(2H, m), 2.48(3H, s),
2.89(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.99-3.12(4H, m), 3.22-3.31(2H, m), 3.35(2H,
t, $J=8\text{Hz}$), 3.58-3.68(3H, m), 3.95(2H, br-s), 6.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
10 6.87(1H, s), 7.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10-7.19(2H, m), 7.30-7.34(2H,
m), 9.22(2H, br-s), 10.79(1H, br-s).

FAB-masse: 368 (MH+).

15 Eksempel 163: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylinolin



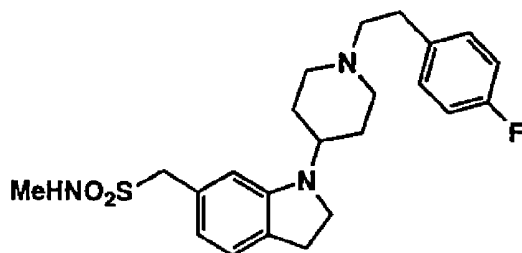
25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometyl-indolin (540 mg), trietylamin (200 mg) og acetylklorid (150 mg) ble behandlet som i eksempel 133 til å gi hydrokloridet (330 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 50%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.81-1.89(2H, m), 1.92-2.06(2H, m), 2.02(3H, s),
2.75(1.5H, s), 2.85(1.5H, s), 2.80-2.90(2H, m), 3.00-3.14(4H,
35 m), 3.21-3.36(4H, m), 3.58-3.73(3H, m), 4.35(1H, s), 4.40(1H,
s), 6.32(0.5H, s), 6.36(0.5H, s), 6.37(0.5H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.40(0.5H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95(0.5H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99(0.5H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.19(2H, m), 7.30-7.34(2H, m).

FAB-masse: 410 (MH⁺).

Eksempel 164: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylsulfamoylmetyl)indolin



6-(N-metylsulfamoylmetyl)indolin (100 mg), 1-(4-fluor-fenetyl)-4-piperidon (150 mg), eddiksyre (120 mg) og triacetoksyliert natriumborhydrid (140 mg) ble behandlet som i eksempel 1 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (100 mg) som hvite prismer (utbytte: 53%).

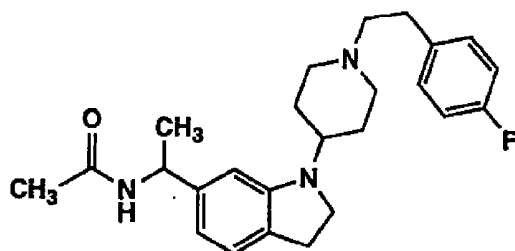
sm.p.: 162 - 164°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.70-1.89(4H, m), 2.07-2.20(2H, m), 2.55-2.64(2H, m), 2.71(3H, d, J=6Hz), 2.75-2.86(2H, m), 2.95(2H, t, J=8Hz), 3.08-3.15(2H, m), 3.37-3.50(3H, m), 4.10-4.30(1H, m), 4.18(2H, s), 6.43(1H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.91-7.03(3H, m), 7.11-7.20(2H, m).

FAB-masse: 432 (MH⁺).

Eksempel 165: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-acetamidoetyl)indolin



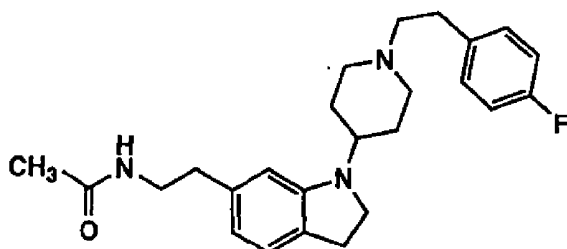
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)-
indolin (300 mg) ble behandlet som i eksempel 90 til å gi
hydrokloridet (80 mg) av den i overskriften angitte
forbindelse som et blekgult hygroskopisk amorft faststoff
(utbytte: 22%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.29(3H, d, J=7Hz), 1.82(3H, s), 1.83-1.93(2H, m),
2.00-2.15(2H, m), 2.84(2H, t, J=8Hz), 3.01-3.15(4H, m),
3.20-3.35(2H, m), 3.32(2H, t, J=8Hz), 3.60-3.77(3H, m), 4.80(1H,
kvintett, J=7Hz), 6.51-6.53(2H, m), 6.95(1H, d, J=8Hz),
7.17-7.21(2H, m), 7.32-7.37(2H, m), 8.19(1H, d, J=8Hz).

FAB-masse: 410 (MH⁺).

Eksempel 166: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoetylin-
doetamidoetylin



En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
cyanometylinolin (0,25 g), platinaoksyd (50 mg), 5 N salt-
syre (1,0 ml) og metanol (20 ml) ble katalytisk redusert
under hydrogenatmosfære ved 3 atmosfærer. Etter 4 timer ble
katalysatoren frafiltrert og filtratet ble konsentrert under
reduert trykk. Til den resulterende resten ble det tilsatt
en 5 N vandig oppløsning (10 ml) av natriumhydroksyd, acetyl-
klorid (0,2 ml) og metylenklorid (20 ml) og den resulterende
blandingen ble omrørt kraftig i 2 timer. Deretter ble den
fortynnet med vann og kloroform og lagene ble separert. Det
organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over

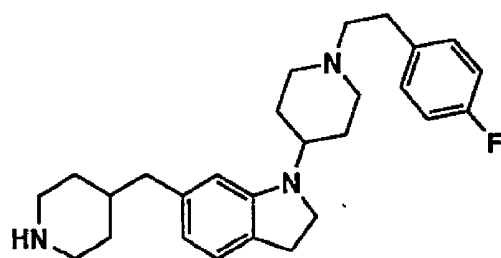
vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdanning til et oksalat på en vanlig måte til å gi oksalatet (90 mg) av den i overskriften angitte
 5 forbindelse som et brunt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.80-1.94(4H, m), 2.08(3H, s), 2.58(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 10 2.84(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.93-3.07(4H, m), 3.15-3.24(4H, m), 3.31(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.51-3.59(2H, m), 3.64-3.74(1H, m), 6.36(1H, s), 6.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15-7.21(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.88(1H, t, $J=6\text{Hz}$).

15 FAB-masse: 410 (MH+).

Eksempel 167: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-4-yl)metyl]indolin



En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1'-hydroksy-4-pyridylmetyl)indolin (1,2 g), 10% palladium-karbon
 30 (600 mg), 5 N saltsyre (2,9 ml) og etanol (30 ml) ble katalytisk redusert under en hydrogenatmosfære på 3 atmosfærer. Etter 7 timer ble platinaoksyd (150 mg) tilsatt dertil og den katalytiske reduksjon ble fortsatt i ytterligere 2 timer. Deretter ble katalysatoren frafiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble
 35 fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonne-

kromatografi (etanol/etylacetat-system) etterfulgt av omdanning til et hydroklorid på en vanlig måte til å gi hydrokloridet (510 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 33%).

5 sm.p. (hydroklorid): 162 - 165°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.27-1.40(2H, m), 1.65-1.91(5H, m), 2.03-2.17(2H, m), 2.38-2.44(2H, m), 2.51-2.84(2H, m), 2.84(2H, t, J=8Hz),
10 3.01-3.45(10H, m), 3.59-3.76(3H, m), 3.36-3.39(2H, m), 6.93(1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 8.68(1H, br-s), 8.85(1H, br-s), 10.79(1H, br-s).

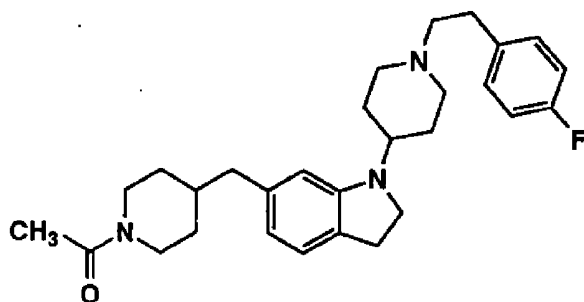
15

FAB-masse: 422 (MH+).

Eksempel 168: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-acetylpiperidin-4-yl)metyl]indolin

20

25



30

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-4-yl)-metyl]indolin (100 mg) og acetylklorid (0,1 ml) ble behandlet som i eksempel 133 til å gi hydrokloridet (50 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 45%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

35

δ(ppm) 0.87-1.12(2H, m), 1.50-1.78(3H, m), 1.82-1.91(2H, m), 1.96(3H, s), 2.00-2.16(2H, m), 2.36-2.45(2H, m), 2.81-2.98(4H, m), 3.00-3.16(4H, m), 3.20-3.38(4H, m), 3.57-3.80(4H,

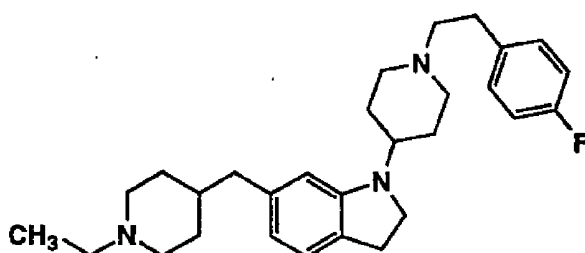
m), 4.26-4.36(1H, m), 6.40-6.42(2H, m), 6.94(1H, d, J=8Hz),
7.16-7.21(2H, m), 7.32-7.36(2H, m).

FAB-masse: 464 (MH+).

5

Eksempel 169: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-etyl)piperidin-4-yl]metylindolin

10



15

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-4-yl)-metyl]indolin (190 mg) og etyljodid (84 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (50 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekbrunt hygroskopisk
20 amorft faststoff (utbytte: 21%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

25

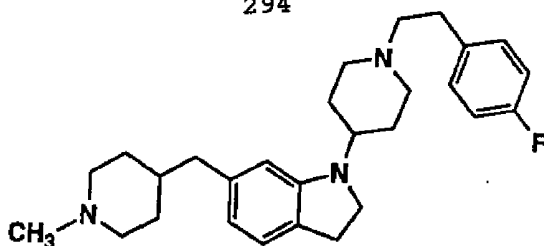
δ(ppm) 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.43-1.56(2H, m), 1.68-1.70(5H, m), 2.04-2.19(2H, m), 2.38-2.45(2H, m), 2.69-2.83(2H, m),
2.85(2H, t, J=8Hz), 2.95-3.18(6H, m), 3.20-3.31(2H, m), 3.32(2H, t, J=8Hz), 3.35-3.43(2H, m), 3.57-3.70(3H, m), 6.37-6.41(2H, m), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.16-7.22(2H, m), 7.30-7.37(2H, m),
30 10.17(1H, br-s), 10.80(1H, br-s).

FAB-masse: 450 (MH+).

35

Eksempel 170: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-metyl)piperidin-4-yl]metylindolin

294



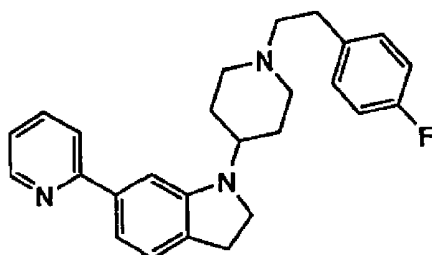
En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 [(piperidin-4-yl)metyl]indolin (200 mg), formamid (40 mg),
 maursyre (44 mg), vann (5 ml) og metanol (5 ml) ble oppvarmet
 under tilbakeløp over natten. Deretter ble en mettet vandig
 oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt dertil
 og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med
 saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat.
 Deretter ble resten ved NH-silikagelkolonnekromatografi
 (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdanning til et
 hydroklorid på en vanlig måte til å gi hydrokloridet (60 mg)
 av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult
 hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 25%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.40-1.54(2H, m), 1.63-1.76(3H, m), 1.82-1.90(2H,
 m), 2.05-2.18(2H, m), 2.38-2.44(2H, m), 2.51(3H, s), 2.64-
 2.65(2H, m), 2.80-2.90(2H, m), 3.01-3.17(4H, m), 3.20-3.39(6H,
 m), 3.58-3.70(3H, m), 6.38-6.42(2H, m), 6.94(1H, d, J=8Hz),
 7.16-7.21(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 10.34(1H, br-s), 10.85(1H,
 br-s).

FAB-masse: 436 (MH⁺).

Eksempel 171: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridyl)indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,405 g)
og 2-tributylstannylpyridin (1,85 g) syntetisert i samsvar
med metoden beskrevet i Tetrahedron Lett., 4407 (1986) ble
behandlet som i fremstillingseksempel 13-2 til å gi den i
5 overskriften angitte forbindelse (0,234 g) som en blekgul
olje (utbytte: 46,6%).

Deretter ble oksalsyre (52 mg) tilsatt til det ovennevnte
produkt til å gi et oksalat etterfulgt av rekrystallisering
10 fra aceton til å gi oksalatet (0,254 g) av den i overskriften
angitte forbindelse som orange krystaller.

sm.p. (oksalat): 182°C.

Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

15

δ(ppm) 1.92(4H, m), 2.95(2H, t, J=8.4Hz), 2.99(2H, m),

3.04(2H, m), 3.17(2H, m), 3.40(2H, t, J=8.4Hz), 3.56(2H, br-d),

3.86(1H, m), 7.17(4H, m), 7.32(4H, m), 7.85(2H, m), 8.62(1H,

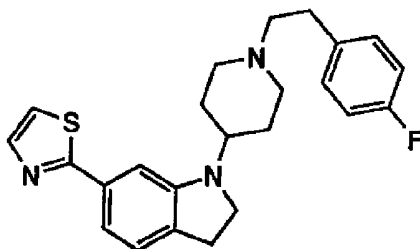
20

d, J=4.4Hz).

FAB-masse: 402 (MH+).

Eksempel 172: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-
25 yll-6-(2-tiazolyl)indolin

30



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,56 g)
35 og 2-tributylstannylthiazol (2,778 g) syntetisert i samsvar
med metoden beskrevet i Synthesis, 757 (1986) ble behandlet
som i fremstillingseksempel 13-2 til å gi den i overskriften
angitte forbindelse (0,017 g) som blekgule krystaller
(utbytte: 3,0%).

Deretter ble oksalsyre (2 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi et oksalat etterfulgt av rekrystallisering fra aceton til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som gule krystaller.

5 sm.p. (oksalat): 170°C.

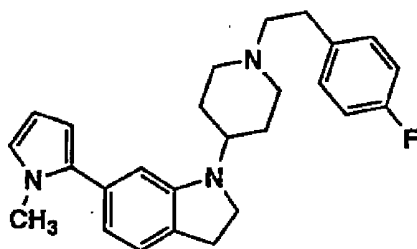
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.90(4H, m), 2.95(2H, t, J=8.4Hz), 2.98(2H, m),
 10 3.04(2H, m), 3.16(2H, m), 3.42(2H, t, J=8.4Hz), 3.56(2H, m),
 3.85(1H, m), 7.06(1H, s), 7.13(2H, m), 7.33(2H, m), 7.71(1H,
 d, J=3.2Hz), 7.86(1H, d, J=3.2Hz).

15 FAB-masse: 408 (MH⁺).

Eksempel 173: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-metylpyrrol-2-yl)indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,1 g) og
 1-metyl-2-tributylstannylpyrrol (0,37 g) syntetisert i
 samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron Lett., 4407
 30 (1986) ble behandlet som i fremstillingseksempel 13-2 til å
 gi den i overskriften angitte forbindelse (0,016 g) som en
 gul olje (utbytte: 15,8%).

Deretter ble oksalsyre (2 mg) tilsatt til det ovennevnte
 35 produkt til å gi et oksalat etterfulgt av rekrystallisering
 fra aceton til å gi oksalatet av den i overskriften angitte
 forbindelse som gule krystaller.

sm.p. (oksalat): 118°C.

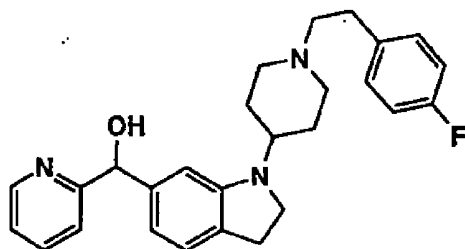
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83(4H, m), 2.79(2H, m), 2.90(2H, t, J=8.4Hz),
2.92(2H, m), 3.02(2H, m), 3.37(2H, t, J=8.4Hz), 3.41(2H, m),
5 3.60(3H, s), 3.68(1H, m), 6.01(1H, dd, J=2.4, 3.6Hz), 6.05(1H,
dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.51(1H, d, J=1.2Hz), 6.58(1H, dd, J=1.2,
7.6Hz), 6.78(1H, dd, J=2.0, 2.4Hz), 7.04(1H, d, J=7.6Hz),
10 7.15(2H, m), 7.31(2H, m).

ESI-masse: 404,2 (MH⁺).

Eksempel 174: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)metyllindolin]



2-brompyridin (0,16 ml), 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,5 g) og dietyleter benyttet som
25 løsningsmiddel ble behandlet som i eksempel 93 til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (0,344 g) som en gul olje
(utbytte: 56,1%).

Til en 50 mg porsjon av det ovennevnte produkt ble det
30 tilsatt oksalsyre (10 mg) til å gi oksalatet av den i over-
skriften angitte forbindelse.

sm.p. (oksalat): 105°C.

Fri form.

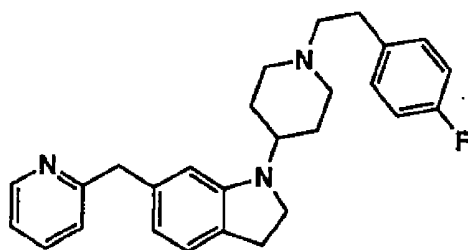
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.72-1.81(4H, m), 2.08-2.19(2H, m), 2.57-5.61(2H,
m), 2.78-2.82(2H, m), 2.91(1H, t, J=8.4Hz), 3.10(2H, br-t),
3.38(2H, t, J=8.4Hz), 3.40(1H, m), 5.21(1H, d, J=4.0Hz),

5.66(1H, d, J=4.0Hz), 6.43(1H, d, J=1.2Hz), 6.56(1H, dd, J=1.2, 7.2Hz), 6.95-6.99(3H, m), 7.13-7.26(4H, m), 7.60(1H, ddd, J=1.6, 7.2, 8.8Hz), 8.54(1H, ddd, J=0.8, 1.6, 4.0Hz).

5 ESI-masse: 432,2 (MH⁺).

Eksempel 175: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)metyl]indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)metyl]indolin (0,321 g) ble oppløst i etanol (86,4 ml) etterfulgt av tilsetning av 1 N saltsyre (3,7 ml) og palladium-karbon. Deretter ble den resulterende blandingen katalytisk redusert under atmosfærisk trykk i 3 timer. Etter frafiltrering av katalysatoren ble filtratet konsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt en mett vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten renses ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,076 g) som en gul olje (utbytte: 24,6%).

Deretter ble oksalsyre (16,5 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et gult hygroskopisk amorft faststoff.

35 Oksalat

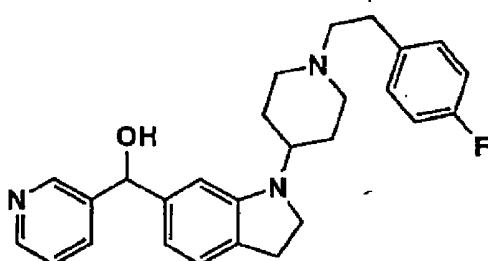
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.77(4H, m), 2.67(2H, m), 2.81(2H, t, J=8.2Hz), 2.87-2.93(4H, m), 3.30(2H, t, J=8.2Hz), 3.36(2H, br-d), 3.95(1H,

m), 4.17(2H, s), 6.42-6.44(2H, m), 6.91(1H, d, J=7.5Hz),
7.12-7.21(4H, m), 7.29-7.32(2H, m), 7.67(1H, ddd, J=1.8, 6.0,
6.0Hz), 8.46(1H, dd, J=0.8, 4.8Hz).

FAB-masse: 416 (MH⁺).

Eksempel 176: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(3-pyridyl)metyllindolin



3-bromopyridin (0,44 ml), 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,4 g) og dietyleter benyttet som
løsningsmiddel ble behandlet som i eksempel 93 til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (0,337 g) som en gul olje
(utbytte: 68,8%).

Deretter ble oksalsyre tilsatt til det ovennevnte produkt til
å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som
et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 110 - 113°C.

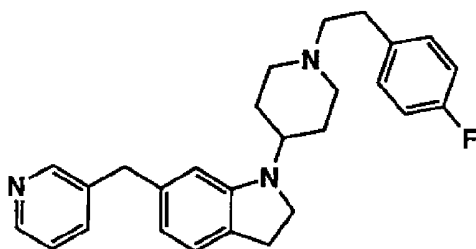
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.88(4H, m), 2.83(2H, t, J=8.5Hz), 3.01(4H, m),
3.19(2H, m), 3.30(2H, t, J=8.5Hz), 3.57(2H, m), 3.71(1H, m),
5.65(1H, s), 6.56(1H, d, J=7.6Hz), 6.59(1H, s), 6.95(1H, d,
J=7.6Hz), 7.18(2H, m), 7.32(3H, m), 7.70(1H, ddd, J=1.6, 2.0,
6.0Hz), 8.40(1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 8.57(1H, d, J=2.0Hz).

ESI-masse: 432,2 (MH⁺).

Eksempel 177: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(3-pyridyl)metyl]indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(3-pyridyl)metyl]indolin (0,1 g) ble behandlet som i eksempel 175 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,018 g) som en fargeløs olje (utbytte: 18,7%).

Fri form

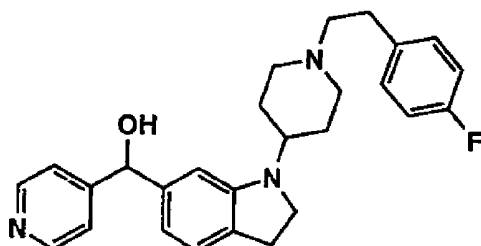
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.79(4H, m), 2.14(2H, m), 2.61(2H, m), 2.81(2H, m), 2.91(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.13(2H, br-d), 3.25(1H, m), 3.40(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.88(2H, s), 6.19(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.41(1H, dd, $J=1.2, 7.4\text{Hz}$), 6.97(3H, m), 7.17(3H, m), 7.47(1H, m), 8.44(1H, dd, $J=1.2, 4.8\text{Hz}$), 8.51(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

ESI-masse: 416,2 (MH+).

Deretter ble oksalsyre (5 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

Eksempel 178: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-4-pyridylmetyl)indolin



1- [1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (700 mg),
 en 2,5 M oppløsning (1,0 ml) av n-butyllitium i heksan og 4-
 pyridinkarbaldehyd (280 mg) ble behandlet som i eksempel 130
 5 til å gi oksalatet (130 mg) av den i overskriften angitte
 forbindelse som en bryn hygroskopisk amorf substans (utbytte:
 15%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

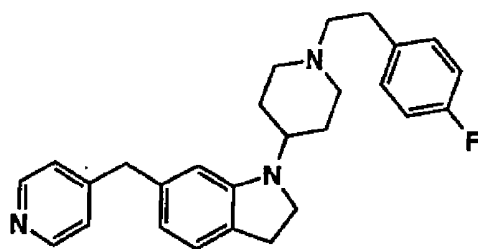
10 δ(ppm) 1.75-1.93(4H, m), 2.83(2H, t, J=8Hz), 2.91-3.02(4H,
 m), 3.11-3.19(2H, m), 3.30(2H, t, J=8Hz), 3.48-3.57(2H, m),
 3.61-3.71(1H, m), 5.57(1H, s), 6.55-6.57(2H, m), 6.94(1H, d,
 J=8Hz), 7.15-7.20(2H, m), 7.31-7.36(4H, m), 8.45-8.47(2H, m).

15

FAB-masse: 432 (MH⁺).

Eksempel 179: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-pyridylmetyl)indolin

20



25

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1'-
 hydroksy-4-pyridylmetyl)indolin (350 mg), 10% palladium-
 30 karbon (200 mg), 5 N saltsyre (0,8 ml) og etanol (20 ml) ble
 katalytisk redusert under en hydrogenatmosfære på 3 atmos-
 færer. Etter 5 timer ble katalysatoren frafiltrert og
 filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Deretter ble
 resten fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natrium-
 35 bikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det
 organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over
 vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble resten rensset ved
 NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system)
 etterfulgt av omdanning til et oksalat på en vanlig måte til

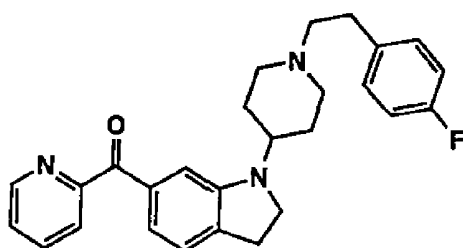
å gi oksalatet (190 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 46%).
sm.p. (oksalat): 195 - 197°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.79-1.94(4H, m), 2.84(2H, t, J=8Hz), 2.92-2.90(4H, m), 3.11-3.19(2H, m), 3.32(2H, t, J=8Hz), 3.48-3.56(2H, m), 3.59-3.69(1H, m), 3.83(2H, s), 6.41-6.43(2H, m), 6.94(1H, d, J=8Hz), 7.15-7.22(4H, m), 7.30-7.34(2H, m), 8.42-8.44(2H, m).

FAB-masse: 416(MH⁺).

Eksempel 180: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridylkarbonyl)indolin

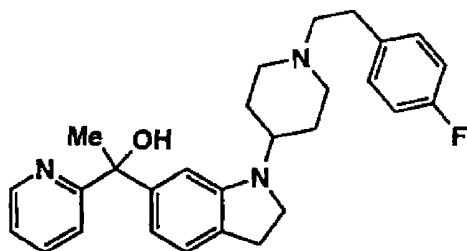


1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)metyl]indolin (0,895 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i J. Org. Chem., 2899 (1993) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,357 g) som en gul olje (utbytte: 40,1%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.81(4H, m), 2.18(2H, m), 2.60(2H, m), 2.80(2H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.11(2H, m), 3.47(2H, t, J=8.4Hz), 3.51(1H, m), 6.97(2H, m), 7.02(1H, d, J=0.6Hz), 7.09(1H, d, J=7.2Hz), 7.17(3H, m), 7.45(1H, ddd, J=1.4, 5.0, 7.6Hz), 7.87(1H, ddd, J=1.8, 7.6, 7.6Hz), 7.93(1H, ddd, J=0.8, 1.4, 7.6Hz), 8.71(1H, ddd, J=0.8, 1.8, 5.0Hz).

Eksempel 181: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)etyl]indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridylkarbonyl)-indolin (0,074 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (1,0 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det ved -78°C tilsatt en 3,0 M oppløsning av metylmagnesiumbromid i dietyleter og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time. Deretter ble vann og etylacetat tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,029 g) som en gul olje (utbytte: 37,8%).

Deretter ble oksalsyre (6 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et gult amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): $98 - 108^{\circ}\text{C}$.

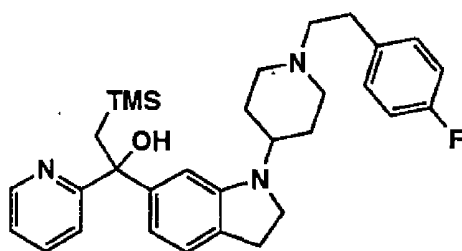
Oksalat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.84(4H, m), 2.80(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.99(2H, m), 3.11(2H, m), 3.24(2H, m), 3.28(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.59(2H, m), 3.70(1H, m), 6.61(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.69(1H, s), 6.88(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.19(3H, m), 7.36(2H, m), 7.58(1H, m), 7.71(1H, m), 8.46(1H, m).

ESI-masse: 446,3 (MH $^+$).

Eksempel 182-1: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)-2-trimetylsilyletyl]indolin



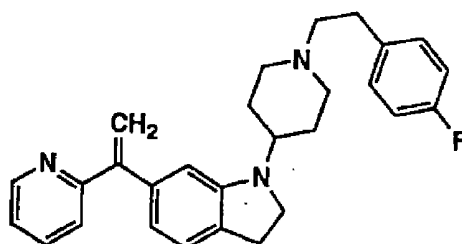
(hvor TMS betyr trimetylsilyl)

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)etyl]indolin (0,357 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i Synthesis, 384 (1984) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,250 g) som en gul olje (utbytte: 58,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ -0.75(9H, s), 1.75(4H, m), 2.13(2H, m), 2.58(2H, m), 2.78(2H, m), 2.87(3H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.09(2H, m), 3.36(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.43(1H, m), 5.99(2H, s), 6.64(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.76(1H, dd, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.97(2H, m), 7.11(1H, ddd, $J=0.8, 4.8, 7.6\text{Hz}$), 7.15(2H, m), 7.39(1H, ddd, $J=0.8, 0.8, 8.0\text{Hz}$), 7.59(1H, ddd, $J=1.6, 7.6, 8.0\text{Hz}$), 8.45(1H, ddd, $J=0.8, 1.6, 4.8\text{Hz}$).

Eksempel 182-2: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)vinyl]indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridyl)-2-trimetylsilyletyl]indolin (0,250 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 1464

5 (1975) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,138 g) som en gul olje (utbytte: 66,6%).

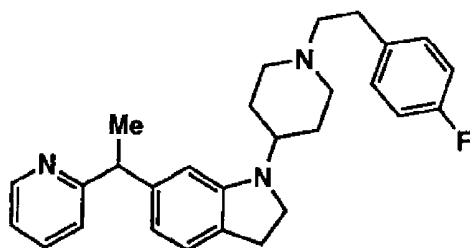
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.80(4H, m), 2.07(2H, m), 2.56(2H, m), 2.77(2H, m),
 10 2.97(2H, t, J=8.4Hz), 3.08(2H, br-d), 3.36(1H, m), 3.43(2H, t,
 J=8.4Hz), 5.40(1H, d, J=1.8Hz), 5.98(1H, d, J=1.8Hz), 6.37(1H,
 d, J=1.2Hz), 6.57(1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 6.96(2H, m), 7.03(1H,
 15 d, J=7.6Hz), 7.14(2H, m), 7.20(1H, ddd, 0.6, 5.0, 7.6Hz),
 7.27(1H, ddd, 0.4, 0.6, 7.2Hz), 7.60(1H, ddd, 2.0, 7.2, 7.6Hz),
 8.64(1H, ddd, 0.4, 2.0, 5.0Hz).

20

Eksempel 182-3: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)etyl]indolin

25



30

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)vinyl]-indolin (0,138 g) ble behandlet som i fremstillingseksempel 59-2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,110 g) som en gul olje (utbytte: 79,3%).

35

Deretter ble oksalsyre (23 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 95 - 102°C.

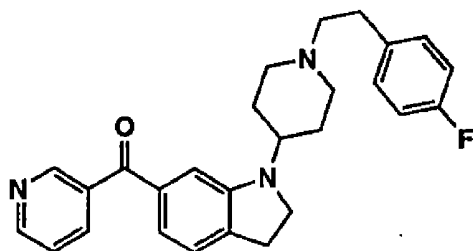
Oksalat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.58(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.83(4H, m), 2.81(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.96(2H, m), 3.16(2H, m), 3.29(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.53(2H, m), 3.67(1H, m), 4.14(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.48(2H, m), 6.91(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18(4H, m), 7.33(2H, m), 7.66(1H, ddd, $J=1.6, 7.6, 7.6\text{Hz}$), 8.48(1H, m).

ESI-masse: 430,3 (MH+).

Eksempel 183: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-pyridylkarbonyl)indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(3-pyridyl)metyl]indolin (0,121 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i J. Org. Chem., 2899 (1993) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,009 g) som en gul olje (utbytte: 7,5%).

Fri form

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

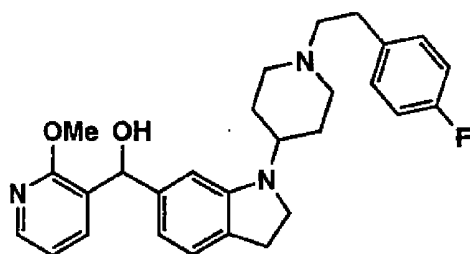
$\delta(\text{ppm})$ 1.84(4H, m), 2.17(2H, m), 2.61(2H, m), 2.80(2H, m), 3.04(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.14(2H, m), 3.49(1H, m), 3.51(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.87(1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 6.93(1H, dd, $J=1.6, 7.2\text{Hz}$), 6.98(2H, m), 7.10(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16(2H, m), 7.43(1H, ddd, $J=0.8, 4.8, 7.2\text{Hz}$), 8.10(1H, ddd, $J=1.6, 2.0, 7.2\text{Hz}$), 8.78(1H, dd, $J=0.8, 4.8\text{Hz}$), 8.97(1H, dd, $J=0.8, 2.0\text{Hz}$).

ESI-masse: 430,2 (MH+).

Deretter ble oksalsyre (2 mg) tilsatt til det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften angitte
5 forbindelse.

sm.p. (oksalat): 115°C.

Eksempel 184: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksy-pyridin-3-yl)metyl]lindolin



2-metoksy-pyridin (0,3 ml) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,5 g) ble behandlet i samsvar med
20 metoden beskrevet i J. Org. Chem., 1367 (1988) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,493 g) som en blekgul olje (utbytte: 75,2%).

Deretter ble oksalsyre tilsatt dertil til å gi oksalatet av
25 den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 101°C.

Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

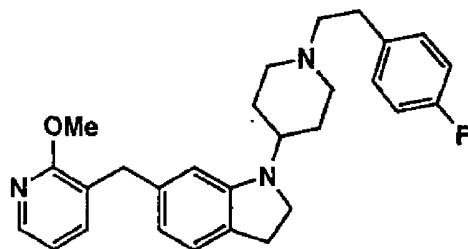
30 δ(ppm) 1.82(4H, m), 2.81(2H, t, J=8.4Hz), 2.96(4H, m),
3.14(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.53(2H, m), 3.67(1H, m),
3.84(3H, s), 5.75(1H, s), 6.49(1H, dd, J=0.8, 7.4Hz), 6.55(1H,
35 d, J=0.8Hz), 6.91(1H, d, J=7.4Hz), 6.98(1H, dd, J=5.2, 7.6Hz),
7.16(2H, m), 7.33(2H, m), 7.79(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.02(1H,
dd, J=2.0, 5.2Hz).

ESI-masse: 462,3 (MH+).

Eksempel 185: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksy-pyridin-3-yl)metyl]indolin

5

10



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksy-pyridin-3-yl)metyl]indolin (0,418 g) ble behandlet som i eksempel 175 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,040 g) som en blekgul olje (utbytte: 9,9%).

Deretter ble oksalsyre (8 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 182°C.

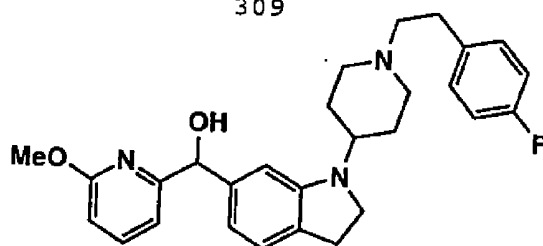
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.85(4H, m), 2.83(2H, t, J=8.4Hz), 2.96(4H, m), 3.17(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.54(2H, m), 3.65(1H, m), 3.75(2H, s), 3.87(3H, s), 6.39(1H, d, J=7.6Hz), 6.41(1H, s), 6.90(1H, dd, J=5.2, 7.6Hz), 6.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.18(2H, m), 7.33(2H, m), 7.39(1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.01(1H, dd, J=2.0, 5.2Hz).

ESI-masse: 446,3 (MH+).

Eksempel 186: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksy-pyridin-6-yl)metyl]indolin



5

Tetrametyletylendiamin (0,26 ml) ble tilsatt til 6-brom-2-metoksyppyridin (0,32 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron, 1373 (1985) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,4 g) og dietyleter ble
 10 benyttet som løsningsmiddel. Den resulterende blandingen ble behandlet som i eksempel 93 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,401 g) som fargeløse krystaller (utbytte: 76,5%).

15 Deretter ble oksalsyre tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 95°C.

Oksalat

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

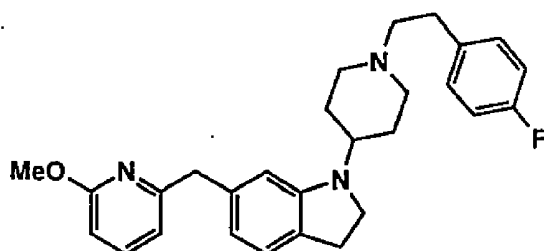
δ(ppm) 1.84(2H, m), 2.16(2H, m), 2.82(2H, t, J=8.4Hz),
 2.99(4H, m), 3.16(2H, t), 3.30(2H, t, J=8.4Hz), 3.54(2H, m),
 25 3.68(1H, m), 3.81(3H, s), 5.48(1H, s), 6.52(3H, m), 6.92(1H,
 d, J=7.9Hz), 7.09(1H, d, J=7.1Hz), 7.16(3H, m), 7.34(2H, m),
 7.65(1H, d, J=7.6Hz).

FAB-masse: 462(MH+).

30

Eksempel 187: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksyppyridin-6-yl)metyl]indolin

35



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksypyridin-6-yl)metyl]indolin (0,363 g) ble behandlet som i eksempel 175 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,127 g) som en blekgul olje (utbytte: 39,2%).

5

Deretter ble oksalsyre (26 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 139°C.

10 Oksalat

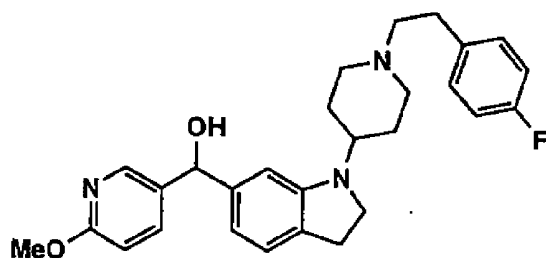
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83(4H, m), 2.84(2H, t, J=8.4Hz), 2.87(2H, m),
2.93(2H, m), 3.06(2H, m), 3.31(2H, t, J=8.4Hz), 3.45(2H, m),
15 3.64(1H, m), 3.83(3H, s), 3.85(2H, s), 6.47(2H, m), 6.60(1H,
d, J=8.2Hz), 6.75(1H, d, J=7.3Hz), 6.93(1H, d, J=8.0Hz),
7.16(2H, m), 7.32(2H, m), 7.57(1H, dd, J=7.3, 8.2Hz).

20 FAB-masse: 446(MH+).

Eksempel 188: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksypyridin-5-yl)metyl]indolin

25



30

En blanding av 5-brom-2-metoksypyridin (0,32 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron, 1373 (1985) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,4 g) og dietyleter benyttet som et løsningsmiddel ble behandlet som i eksempel 93 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,461 g) som en blekgul olje (utbytte: 88,0%).
Fri form

35

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.79(4H, m), 2.13(2H, m), 2.48(1H, br-d), 2.60(2H, m), 2.80(2H, m), 2.92(2H, t, J=8.4Hz), 3.11(2H, br-d), 3.38(1H, m), 3.41(2H, t, J=8.4Hz), 3.91(1H, ddd, J=0.4, 0.4, 2.8 Hz),
 5.72(1H, d, J=2.4Hz), 6.42(1H, d, J=0.8Hz), 6.55(1H, dd, J=0.8Hz), 6.68(1H, dd, J=0.4, 8.8Hz), 6.97(3H, m), 7.15(2H, m),
 7.56(1H, ddd, J=0.4, 2.4, 8.8Hz), 8.17(1H, ddd, J=0.4, 0.4, 2.4Hz).

ESI-masse: 462,2 (MH⁺).

Deretter ble oksalsyre eller saltsyre tilsatt dertil til å gi oksalatet eller hydrokloridet som et hygroskopisk amorft faststoff av den i overskriften angitte forbindelse.

Oksalat

sm.p. (oksalat): 108°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.76(4H, m), 2.63(4H, m), 2.86(2H, t, J=8.2Hz),
 3.89(4H, m), 3.31(2H, t, J=8.2Hz), 3.33(2H, m), 3.55(1H, m),
 3.80(3H, s), 5.58(1H, s), 6.54(1H, s), 6.72(1H, d, J=8.6Hz),
 6.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.14(2H, t, J=8.2Hz), 7.30(2H, dd, J=5.6,
 8.2Hz), 7.57(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 8.13(1H, d, J=2.2Hz).

Oksalat

FAB-masse: 462 (MH⁺).

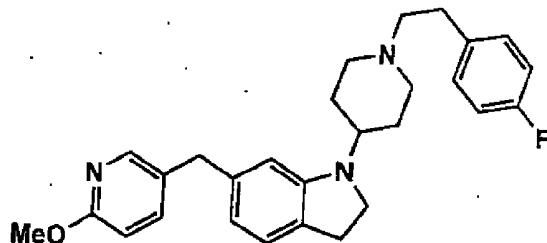
Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.86(2H, m), 2.10(2H, m), 2.86(2H, t, J=8.4Hz),
 3.11(4H, m), 3.24(2H, m), 3.34(2H, t, J=8.4Hz), 3.64(2H, m),
 3.75(1H, m), 3.82(3H, s), 5.61(1H, s), 6.55(1H, s), 6.58(1H, d, J=7.6Hz),
 6.67(1H, br-s), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 6.97(1H, d, J=7.6Hz),
 7.19(2H, m), 7.34(2H, m), 7.63(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz),
 8.16(1H, d, J=2.4Hz).

FAB-masse: 462 (MH+).

Eksempel 189: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksy-pyridin-5-yl)metyl]indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksy-pyridin-5-yl)metyl]indolin (0,335 g) ble behandlet som i eksempel 175 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,046 g) som en blekgul olje (utbytte: 14,2%).

Deretter ble oksalsyre (10 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse. sm.p. (oksalat): 166°C.

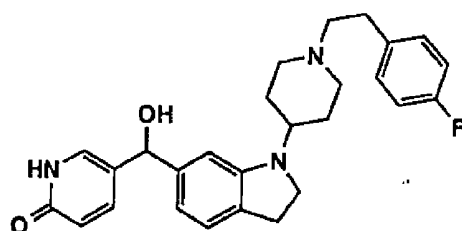
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.57(4H, m), 1.85(2H, m), 2.30(2H, m), 2.80(2H, m), 2.93(2H, t, J=8.4Hz), 3.21(2H, m), 3.42(2H, t, J=8.4Hz), 3.46(1H, m), 4.0(3H, s), 4.89(1H, d, J=4.2Hz), 5.59(1H, d, J=4.2Hz), 6.45(1H, d, J=1.1Hz), 6.60(1H, d, J=7.3Hz), 6.62(1H, d, J=8.2Hz), 6.71(1H, d, J=7.3Hz), 6.99(2H, m), 7.00(1H, d, J=7.3Hz), 7.18(2H, m), 7.50(1H, dd, J=7.3, 8.2Hz).

FAB-masse: 446 (MH+).

Eksempel 190: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridon-5-yl)metyl]indolin



Hydrokloridet (0,101 g) av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksy-pyridin-5-yl)metyl]indolin som var blitt fremstilt omtrent 1 måned før fikk stå ved rom-
 5 temperatur i 2 mnd. Deretter ble det oppløst i etylacetat og blandet med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten rens
 10 ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,033 g) som blekgule krystaller.

sm.p. (fri form): 202°C.

Fri form

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

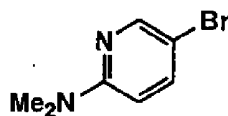
δ(ppm) 1.82(4H, m), 2.31(2H, m), 2.68(2H, m), 2.86(2H, m),
 2.92(2H, t, J=8.4Hz), 3.19(2H, m), 3.38(1H, m), 3.42(2H, t,
 20 J=8.4Hz), 5.53(1H, s), 6.38(1H, br-s), 6.47(1H, d, J=9.32Hz),
 6.54(1H, dd, J=0.8, 7.2Hz), 6.95-7.01(3H, m), 7.14-7.17(2H, m),
 7.32(1H, d, J=2.4Hz), 7.44(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz).

FAB-masse: 448(MH⁺).

25

Eksempel 191-1: Syntese av 5-brom-2-dimetylaminopyridin

30



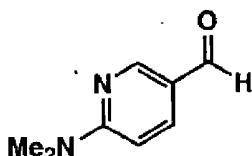
2-dimetylaminopyridin (1,0 ml) ble oppløst i kloroform
 35 (60 ml). Etter tilsetning av tributylammoniumbromid (3,88 g) dertil, ble den resulterende blandingen omrørt i 7 min. Deretter ble reaksjonsoppløsningen vasket med en vandig oppløsning av natriumtiosulfat og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten

ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etyl-acetat/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,097 g) som gule krystaller (utbytte: 72,0%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.05(6H, s), 6.40(1H, dd, J=0.8, 8.8Hz), 7.48(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.16(1H, dd, J=0.8, 2.8Hz).

Eksempel 191-2: Syntese av 2-dimetylamino-5-formylpyridin

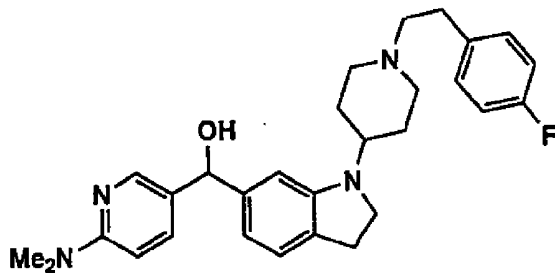


Tetrametyletylendiamin (8,0 ml) ble tilsatt til en blanding av 5-brom-2-dimetylamino-5-formylpyridin (5,0 g), N,N-dimetylformamid (6,1 ml) og dietyleter benyttet som løsningsmiddel. Den resulterende blandingen ble behandlet som i eksempel 93 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (3,273 g) som blek-gule krystaller (utbytte: 89,6%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.21(6H, s), 6.56(1H, dd, J=0.4, 9.2Hz), 7.91(1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 8.55(1H, dd, J=0.4, 2.4Hz), 9.77(1H, s).

Eksempel 191-3: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-dimetylamino-5-yl)metyllindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,5 g) og 2-dimetylamino-5-formylpyridin (0,345 g) ble behandlet som i eksempel 130 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,367 g) som en fargeløs olje (utbytte: 65,3%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil til å gi hydrokloridet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (hydroklorid): 185 - 196°C.

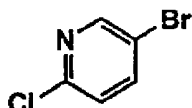
5 Hydroklorid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.86(2H, m), 2.08-2.18(2H, m), 2.86(2H, t, J=8.4Hz),
3.07-3.15(4H, m), 3.21(6H, s), 3.71(2H, m), 3.34(2H, t,
10 J=8.4Hz), 3.64(2H, br-d), 3.73(1H, m), 5.63(1H, s), 6.56(1H,
d, J=7.4Hz), 6.69(1H, s), 6.98(1H, t, J=7.4Hz), 7.18(3H, m),
7.34(2H, m), 7.85(1H, dd, J=2.0, 9.6Hz), 7.90(1H, d, J=2.0Hz).

15 ESI-masse: 475,2 (MH⁺).

Eksempel 192-1: Syntese av 5-brom-2-klorpyridin



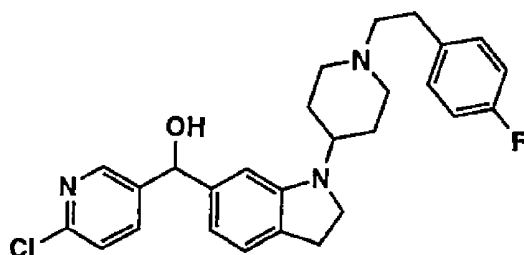
5-brom-2-metoksyppridin (1,88 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i Synth. Commun., 2971 (1990) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,046 g) som en blekgul
25 olje (utbytte: 14,2%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 7.24(1H, dd, J=0.4, 8.1Hz), 7.77(1H, dd, J=2.4,
8.1Hz), 8.47(1H, dd, J=0.4, 2.4Hz).

30

Eksempel 192-2: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-klorpyridin-5-yl)metyl]indolin



5-brom-2-klorpyridin (0,151 g) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,2 g) ble behandlet som i eksempel 93 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,130 g) som en fargeløs olje (utbytte: 49,7%).

5

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil til å gi hydrokloridet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (hydroklorid): 136°C.

10 Hydroklorid

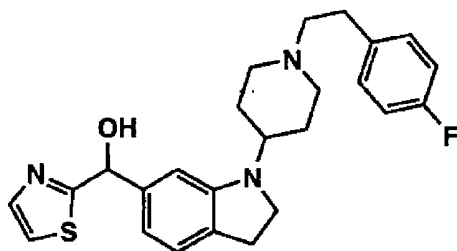
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.84(2H, m), 2.12(2H, m), 2.84(2H, t, J=8.4Hz),
3.04-3.17(4H, m), 3.16(2H, t, J=8.4Hz), 3.65(2H, br-d), 3.74(1H,
15 m), 5.68(1H, s), 6.58(1H, d, J=7.6Hz), 6.64(1H, s), 6.97(1H,
d, J=7.6Hz), 7.19(2H, m), 7.34(2H, m), 7.43(1H, d, J=8.4Hz),
7.76(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.42(1H, d, J=2.4Hz).

20 ESI-masse: 466,1(MH+).

Eksempel 193: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-tiazolyl)-1-hydroksymetyllindolin

25



30

Tiazol (0,12 ml) ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml). I en nitrogenatmosfære ved -78°C ble en 1,66 M oppløsning (1,0 ml) av n-butyllitium i n-heksan tilsatt dråpevis til den ovenfor
35 oppnådde oppløsning og den resulterende blandingen ble omrørt under de samme betingelser i 10 min. Deretter ble 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,5 g) oppløst i tetrahydrofuran (7 ml) tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt ved -78°C i 3 timer. Til reaksjons-

oppløsningen ble det i rekkefølge tilsatt en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid og etylacetat (200 ml) og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,134 g) som en blekgul olje (utbytte: 32,6%).

Deretter ble oksalsyre (3 mg) tilsatt til 40 mg av det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et fargeløst amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 118°C.

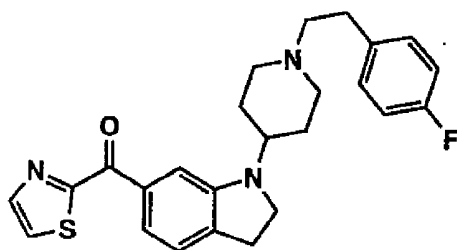
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.78(4H, m), 2.84(2H, t, J=8.6Hz), 2.89(4H, m), 2.95(2H, m), 3.32(2H, t, J=8.6Hz), 3.37(2H, m), 3.58(1H, m), 4.81(1H, s), 5.56(1H, s), 6.00(1H, d, J=7.2Hz), 6.95(1H, d, J=7.2Hz), 7.15(2H, m), 7.31(2H, m), 7.59(1H, d, J=3.0Hz), 7.66(1H, d, J=3.0Hz).

ESI-masse: 438,2(MH⁺).

Eksempel 194: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolylkarbonyl)indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-tiazolyl)-1-hydroksymetyl]indolin (0,1 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i J. Org. Chem., 2480 (1978) til å gi den i

overskriften angitte forbindelse (0,022 g) som en gul olje (utbytte: 22,1%).

Deretter ble oksalsyre (5 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et fargeløst amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 132°C.

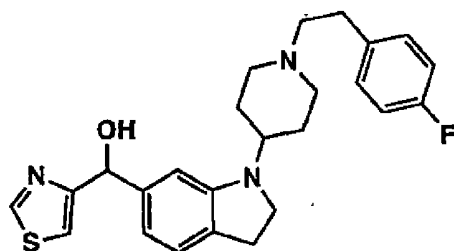
Fri form

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.51(4H, m), 1.82(2H, m), 2.62(2H, m), 2.80(2H, m), 2.97(2H, t, J=8.4Hz), 3.14(2H, m), 3.43(2H, t, J=8.4Hz), 3.49(1H, m), 6.20(2H, m), 7.11(3H, m), 7.17(1H, br-s), 7.61(1H, d, J=3.2Hz), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 7.99(1H, d, J=3.2Hz).

FAB-masse: 436(MH+).

Eksempel 195: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(4-tiazolyl)-1-hydroksymetyllindolin



4-brom-2-trimetylsilyltiazol (0,2 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i J. Org. Chem., 1947 (1988) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,2 g) ble behandlet som i eksempel 193 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,039 g) som en blekgul olje (utbytte: 15,7%).

Deretter ble oksalsyre (4 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 115°C.

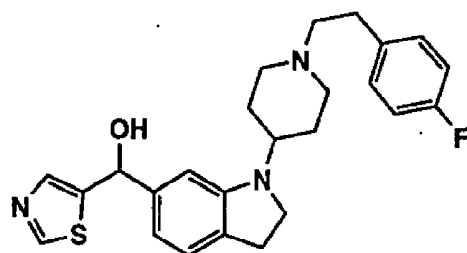
Oksalat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.78(4H, m), 2.74(2H, m), 2.83(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$),
 5 2.89(2H, m), 2.97(2H, m), 3.31(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.38(2H, m),
 3.57(1H, m), 5.72(1H, s), 6.55(2H, m), 6.92(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$),
 7.15(2H, m), 7.31(2H, m), 7.44(1H, dd, $J=0.4, 2.0\text{Hz}$), 8.96(1H,
 10 d, $J=2.0\text{Hz}$).

FAB-masse: 438 (MH+).

Eksempel 196: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(5-tiazolyl)-1-hydroksymetyl]indolin



2-trimetylsilyltiazol (0,134 g) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)-
 piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,2 g) ble behandlet som i
 25 eksempel 193 til å gi den i overskriften angitte forbindelse
 (0,145 g) som en blekgul olje (utbytte: 58,4%).

Deretter ble oksalsyre (15 mg) tilsatt dertil til å gi
 oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et
 30 amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 112°C .

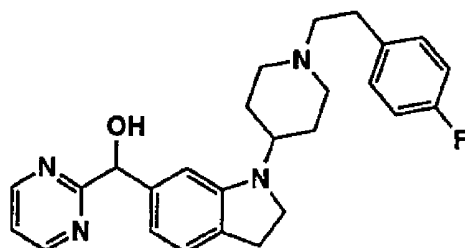
Oksalat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

$\delta(\text{ppm})$ 1.80(4H, m), 2.86(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.91(4H, m),
 35 3.04(2H, m), 3.33(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.46(2H, m), 3.62(1H, m),
 5.90(1H, s), 6.58(2H, m), 6.97(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16(2H, m),
 7.31(2H, m), 7.66(1H, s), 8.93(1H, s). !

FAB-masse: 438 (MH+).

Eksempel 197: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(pyrimidin-2-yl)metyllindolin



2-tributylstannylpyridin (0,2 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 1481 (1978) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,21 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron Lett., 275 (1994) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,038 g) som en gul olje (utbytte: 16,2%).

Deretter ble oksalsyre (8 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et amorft faststoff.

sm.p. (oksalat): 123°C.

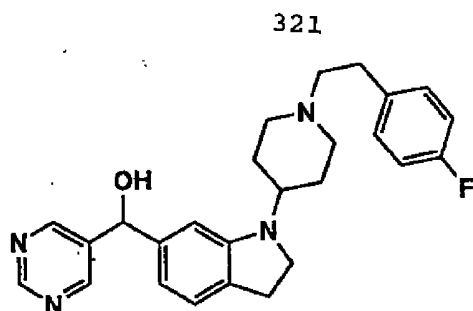
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.84(4H, m), 2.82(2H, t, J=8.2Hz), 2.98(2H, m), 3.04(2H, m), 3.19(2H, m), 3.29(2H, t, J=8.2Hz), 3.58(2H, m), 3.68(1H, m), 5.65(1H, s), 6.60(1H, d, J=7.2Hz), 6.65(1H, s), 6.91(1H, d, J=7.2Hz), 7.18(2H, m), 7.33(2H, m), 7.36(1H, t, J=4.8Hz), 8.76(2H, d, J=4.8Hz).

ESI-masse 433,3 (MH+).

Eksempel 198: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(pyrimidin-5-yl)metyllindolin



5 5-brompyridin (1,27 g) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,21 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i Synth. Commun., 253 (1994) til å gi den i
10 overskriften angitte forbindelse (0,624 g) som en blekgul olje (utbytte: 36,1%).

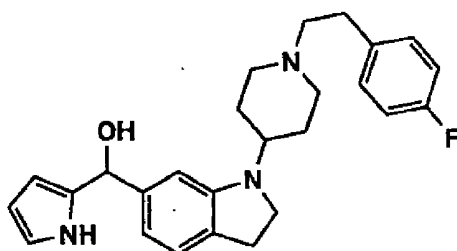
Deretter ble oksalsyre (32 mg) tilsatt til 0,156 g av det ovennevnte produkt til å gi oksalatet av den i overskriften
15 angitte forbindelse som et hygroskopisk amorft faststoff.
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.78-1.92 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (4H, m),
20 3.13 (2H, m), 3.23 (2H, t, J=8.2Hz), 3.51 (2H, m), 3.68 (1H, m),
5.71 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=7.0Hz), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=7.0Hz),
7.17 (2H, m), 7.33 (2H, m), 8.75 (2H, s), 9.04 (1H, s).
25

FAB-masse: 433 (MH⁺).

Eksempel 199: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyrrolyl)metyllindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,2 g) og 2-pyrrolkarboksyaldehyd (0,44 ml) ble behandlet som i

eksempel 193 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,044 g) som en fargeløs olje (utbytte: 21,0%).

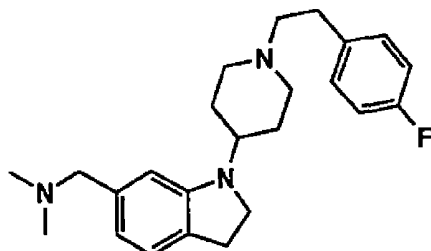
Fri form

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.80 (4H, m), 2.14 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.81 (2H, m),
2.94 (2H, t, J=8.4Hz), 3.12 (2H, br-d), 3.38 (1H, m), 3.42 (2H, t,
J=8.4Hz), 5.79 (1H, s), 6.03 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.50 (1H, d,
J=1.2Hz), 6.62 (1H, dd, J=1.2, 7.2Hz), 6.71 (1H, m), 6.97 (2H, m),
7.02 (1H, d, J=7.2Hz), 7.15 (2H, m), 8.33 (1H, m).

FAB-masse: 420 (MH⁺).

Eksempel 200: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N,N-dimetylaminometylindolin



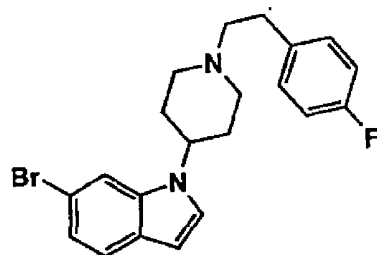
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (500 mg), formaldehyd (290 mg) og maursyre (180 mg) ble behandlet som i eksempel 170 til å gi hydrokloridet (60 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekbrunt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 9,3%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.94-2.03 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.66 (3H, s),
2.67 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.12 (4H, m), 3.26-3.35 (2H,
m), 3.39 (2H, t, J=8Hz), 3.58-3.70 (3H, m), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H,
d, J=8Hz), 6.93 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m),
7.32-7.36 (2H, m), 10.52 (1H, br-s), 10.62 (1H, br-s).

FAB-masse: 382 (MH⁺).

Eksempel 201-1: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindol

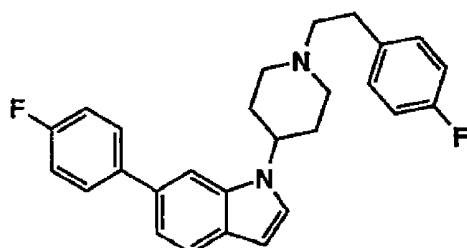


1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (0,1 g) ble oppløst i kloroform (27 ml). Etter tilsetning av mangandioksyd (2,75 g) ble den resulterende blandingen oppvarmet under tilbaketilbake i 4 timer. Deretter ble mangandioksyd frafiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,480 g) som en gul olje (utbytte: 96,5%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.09 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.17 (2H, br-d), 4.17 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=2.8Hz), 6.99 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4Hz), 7.53 (1H, br-s).

Eksempel 201-2: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorfenyl)indol



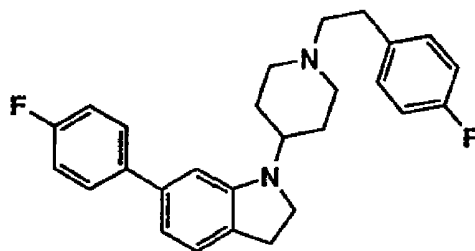
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindol (0,1 g), 4-fluorfenylborsyre (0,067 g), tetrakis(trifenylfosfin)palladium

(0,014 g) og natriumkarbonat (0,12 g) ble oppløst i toluen (5 ml) og vann (1,2 ml) og den resulterende oppløsningen ble omrørt ved 90°C i 12 timer. Etter filtrering av reaksjonsblanding ble etylacetat og en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat tilsatt til filtratet og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,075 g) som blekgule krystaller (utbytte: 71,6%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.19 (4H, m), 2.42 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.27 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=2.4Hz), 6.98 (2H, m), 7.14 (6H, m), 7.30 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.44 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0Hz).

Eksempel 201-3: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorfenyl)indolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorfenyl)indol (0,075 g) ble behandlet som i fremstillingseksempel 56-2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,020 g) som en gul olje (utbytte: 26,6%).

Deretter ble oksalsyre tilsatt dertil til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse.

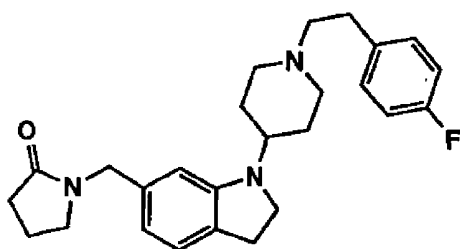
sm.p. (oksalat): 130 - 145°C.

Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.93 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8.2Hz),
3.10 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.39 (2H, t, J=8.2Hz), 3.64 (2H, m),
5 3.89 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=7.4Hz), 7.00 (1H, d,
J=7.4Hz), 7.19 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.65 (2H, m).
FAB-masse: 417 (MH⁺).

10 Eksempel 202: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-1-yl)metyllindolin



20 60% natriumhydrid (40 mg) ble tilsatt til en oppløsning av 2-pyrrolidon (85 mg) i dimetylformamid (10 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 50°C i 2 timer. Deretter ble 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetyllindolin (200 mg) tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble
25 omrørt i ytterligere 2 timer. Deretter ble etylacetat og vann tilsatt til reaksjonsoppløsningen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonne-
30 kromatografi (etylacetat/etanol-system) etterfulgt av omdanning til et hydroklorid på en vanlig måte til å gi hydrokloridet (170 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et purpurfarget pulver (utbytte: 69%).
sm.p. (hydroklorid): 140 - 142°C.

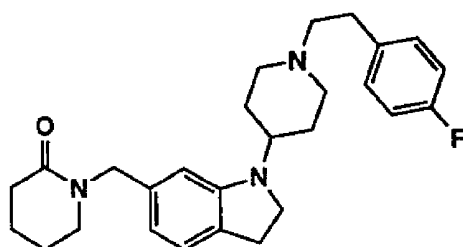
35 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.92 (4H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=8Hz), 2.81-2.87 (2H, m), 3.00-3.35 (10H, m), 3.57-3.74 (3H, m),
4.22 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=8Hz), 6.96 (1H, d, J=8Hz),

7.14-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

FAB-masse: 422 (MH+).

5 Eksempel 203: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-piperidon-1-yl)metylindolin



15 2-piperidon (64 mg), 60% natriumhydrid (26 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (200 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (130 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et mørkerødt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 51%).

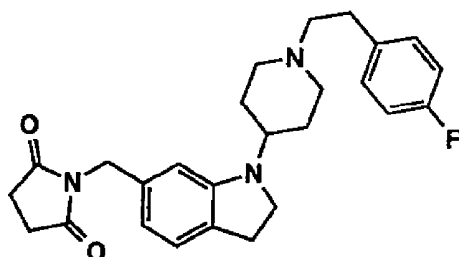
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.60-1.73 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.04-3.16 (6H, m),
 25 3.21-3.28 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.60-3.70 (2H, m), 4.40 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-masse: 436 (MH+).

30

Eksempel 204: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(succinimido-1-yl)metylindolin



Succinimid (64 mg), 60% natriumhydrid (26 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (200 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (140 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et mørkt

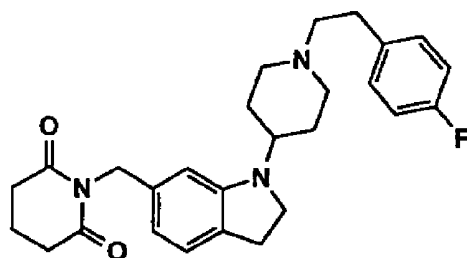
5 purpurfarget hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.84-2.05 (4H, m), 2.67 (4H, s), 2.85 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.02-3.20 (4H, m), 3.24-3.35 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 4.43 (2H,
10 s), 6.41-6.44 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17-7.22 (2H, m),
7.32-7.37 (2H, m).

FAB-masse: 436 (MH+).

15 Eksempel 205: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(glutarimido-1-yl)metylindolin



25 Glutarimid (73 mg), 60% natriumhydrid (26 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (200 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi oksalatet (240 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekbrunt
30 pulver (utbytte: 82%).

sm.p. (oksalat): 109 - 111°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

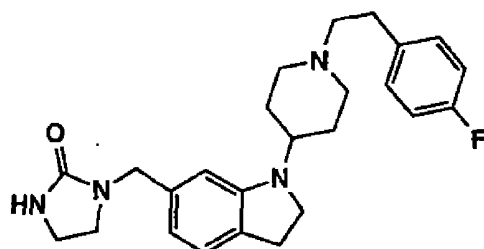
δ (ppm) 1.80-1.91 (6H, m), 2.65 (4H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.83 (2H, t,
35 $J=8\text{Hz}$), 2.92-3.04 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.31 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
3.49-3.71 (3H, m), 4.72 (2H, s), 6.35-6.37 (2H, m), 6.91 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m).

FAB-masse: 450 (MH+).

Eksempel 206: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazolidonyl)metylindolin

5

10



2-imidazolidon (60 mg), 60% natriumhydrid (28 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (260 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi oksalatet (120 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som hvite prismer (utbytte: 33%).

sm.p. (oksalat): 184 - 186°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

20

δ(ppm) 1.80-1.89 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 2.90-2.99 (4H, m), 3.08-3.24 (6H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.47-3.55 (2H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 4.10 (2H, s), 6.34-6.37 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m).

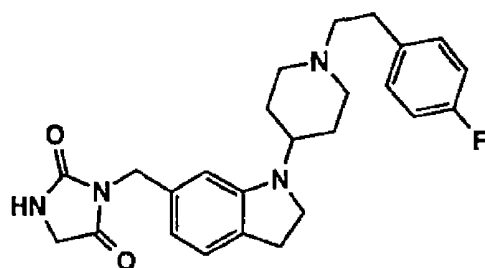
25

FAB-masse: 423 (MH+).

Eksempel 207: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazolidindion-3-yl)metylindolin

30

35



Hydantoin (130 mg), 60% natriumhydrid (54 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (400 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (230 mg) som et hvitt pulver

(utbytte: 49%).

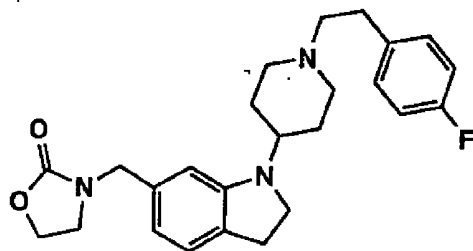
sm.p.: 191 - 193°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.68-1.84 (4H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.06-3.15 (2H, m), 3.39 (2H, t, J=8Hz), 3.35-3.46 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.47 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=8Hz), 6.94-7.00 (3H, m), 7.13-7.19 (2H, m).

FAB-masse: 436 (MH⁺).

Eksempel 208: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-oksazolidon-3-yl)metylindolin



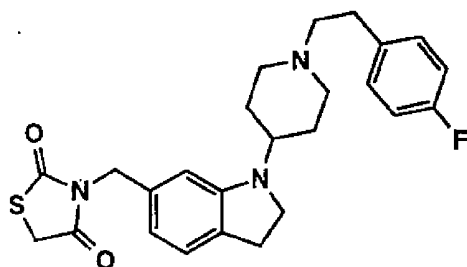
2-oksazolidon (120 mg), 60% natriumhydrid (54 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (400 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (450 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekrødt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 92%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.82-1.90 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.03-3.15 (4H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.31-3.80 (7H, m), 4.21-4.29 (4H, m), 6.44-6.50 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-masse: 424 (MH⁺).

Eksempel 209: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-tiazolidindion-3-yl)metylindolin



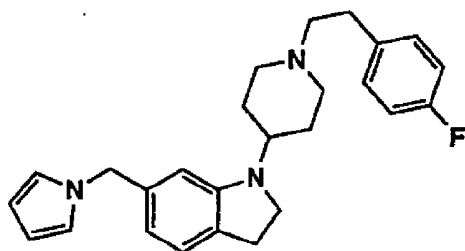
2,4-tiazolidindion (110 mg), 60% natriumhydrid (40 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (300 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (120 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et rødt hygroskopisk amorf faststoff (utbytte: 30%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-2.06 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.10-3.19 (4H, m), 3.24-3.35 (4H, m), 3.60-3.76 (3H, m), 4.27 (2H, s), 4.56 (2H, s), 6.43-6.45 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m).

FAB-masse: 454 (MH⁺).

Eksempel 210: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyrrol-1-yl)metylindolin



Pyrrol (50 mg), 60% natriumhydrid (30 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (250 mg) ble

behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (240 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et brunt pulver (utbytte: 82%).

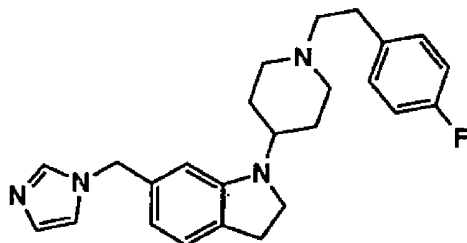
sm.p. (hydroklorid): 162°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.80-1.87 (2H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 2.99-3.12 (4H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.56-3.70 (3H, m), 4.92 (2H, s), 5.94-5.96 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=8Hz), 6.52 (1H, s), 6.75-6.77 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 11.06 (1H, br-s).

FAB-masse: 405 (MH⁺).

Eksempel 211: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(imidazol-1-yl)metylindolin



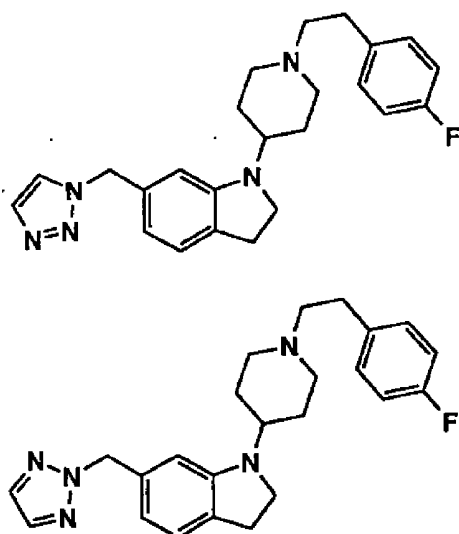
Imidazol (50 mg), 60% natriumhydrid (30 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (250 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (260 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et rødt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 88%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.90 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 2.99-3.14 (4H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=8Hz), 3.58-3.68 (3H, m), 5.25 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=8Hz), 6.81 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, s), 11.07 (1H, br-s).

FAB-masse: 405 (MH⁺).

Eksempel 212: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-1-yl)metylindolin og 1-[1-(4-fluor-
 5 fenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-2-yl)metylindolin



1,2,3-triazol (51 mg), 60% natriumhydrid (30 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (250 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (180 mg) av høypolart 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-1-yl)metylindolin som et mørkerødt hygroskopisk
 25 amorft faststoff (utbytte: 61%), og også hydrokloridet (40 mg) av lavpolart 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-2-yl)metylindolin som et blekrødt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 14%).

(1) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-1-yl)metylindolin (høypolart)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

35 δ(ppm) 1.80-1.88 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.02-3.14 (4H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.75 (3H, m), 5.46 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 6.57 (1H, s),

7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.88 (1H, br-s).

FAB-masse: 406 (MH+).

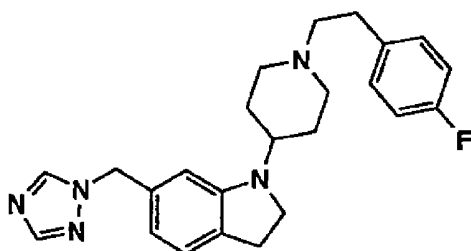
- 5 (2) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-2-yl)metylindolin (lavpolart)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.90 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.01-3.18 (4H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.75 (3H, m), 5.49 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.48 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.78 (2H, s).

FAB-masse: 406 (MH+).

- 20 Eksempel 213: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,4-triazol-2-yl)metylindolin



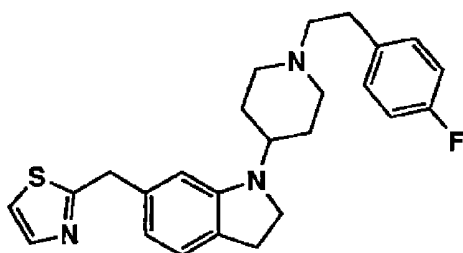
- 30 1,2,4-triazol (51 mg), 60% natriumhydrid (30 mg) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylindolin (250 mg) ble behandlet som i eksempel 202 til å gi hydrokloridet (210 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som en brun hygroskopisk amorf substans (utbytte: 71%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

- 35 δ(ppm) 1.81-1.90 (2H, m), 1.95-2.14 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.01-3.15 (4H, m), 3.21-3.32 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.74 (3H, m), 5.27 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 6.50-6.59 (1H,

m), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m),
7.97-8.00 (1H, m), 8.64-8.72 (1H, m).
FAB-masse: 406 (MH+).

5 Eksempel 214: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl)metyllindolin



- 15 En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-tio-
karbamoylmetyllindolin (150 mg), 40% kloracetaldehyd (300 mg),
kaliumkarbonat (79 mg) og dimetoksyetan (32 ml) ble omrørt
over natten. Deretter ble den flytende reaksjonsblandingen
filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk.
20 Til resten ble det tilsatt trifluoreddiksyreanhydrid
(240 mg), pyridin (210 mg) og dimetoksyetan (4 ml) og den
resulterende blandingen ble omrørt i 30 min. Deretter ble
reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk og
fortynnet med en mettend vandig oppløsning av natriumbikarbo-
25 nat og etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en
mettet vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over
vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble renset ved NH-
silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system)
etterfulgt av omdanning til et hydroklorid på en vanlig måte
30 til å gi hydrokloridet (40 mg) av den i overskriften angitte
forbindelse som et brunt hygroskopisk amorft faststoff
(utbytte: 23%).

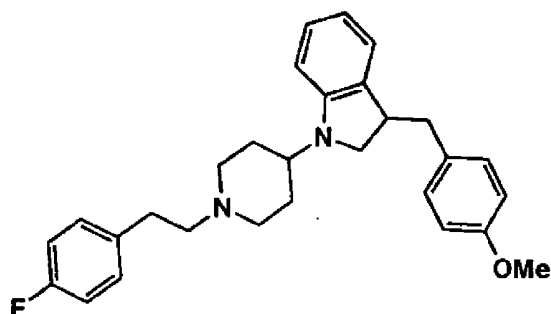
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

- 35 δ(ppm) 1.82-1.90 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.88 (2H, t,
J=8Hz), 3.03-3.15 (4H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=8Hz),
3.58-3.66 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.23 (2H, s), 6.55 (1H, d,
J=8Hz), 6.57 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.16-7.21 (2H, m),

7.31-7.35 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, s), 10.82 (1H, br-s).

FAB-masse: 422 (MH+).

5 Eksempel 215: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-(4-metoksybenzyl)indolin



15 3-(4-metoksybenzyl)indolin (0,2 g) og 1-(4-fluorfenetyl-4-piperidon (0,262 g) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,343 g) som en fargeløs olje (utbytte: 94,9%).

20 Deretter ble oksalsyre (36 mg) tilsatt dertil til å gi oksalatet (0,101 g) av den i overskriften angitte forbindelse som fargeløse krystaller.

sm.p. (oksalat): 187°C.

Oksalat

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

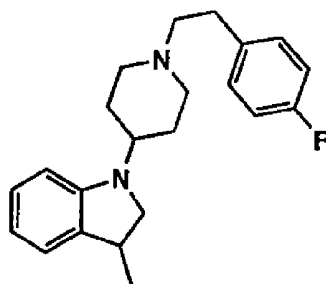
δ(ppm) 1.80 (4H, m), 2.63 (1H, dd, J=9.0, 13.6Hz), 2.96 (4H, m), 3.15 (4H, m), 3.27 (1H, t, J=8.6Hz), 3.43 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.74 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=7.6Hz), 6.55 (1H, t, J=7.6Hz), 6.87 (2H, d, J=8.4Hz), 6.92 (1H, d, J=7.6Hz), 7.01 (1H, t, J=7.6Hz), 7.16 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.32 (2H, dd, J=6.0, 8.4Hz).

35

ESI-masse: 445,3 (MH+).

Eksempel 216: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-metylinindolin

336



5

3-metyllindolin (0,2 g) og 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon
(0,50 g) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i
10 overskriften angitte forbindelse (0,384 g) som en blekgul
olje (utbytte: 70,7%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil til å gi et salt
etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble
15 hydrokloridet (0,314 g) av den i overskriften angitte
forbindelse oppnådd som fargeløse krystaller.
sm.p. (hydroklorid): 232°C.

Hydroklorid

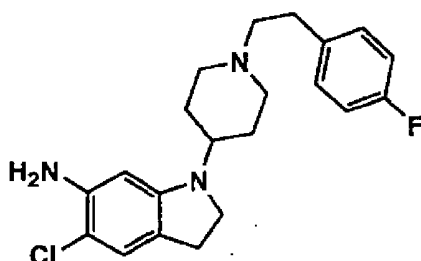
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

20

δ(ppm) 1.25(3H, d, J=6.8Hz), 1.89(2H, m), 2.33(2H, m),
2.88(1H, t, J=8.0Hz), 3.10(4H, m), 3.23(3H, m), 3.55(1H, t,
J=8.0Hz), 3.61(2H, m), 3.78(1H, m), 6.67(2H, m), 7.06(2H, m),
25 7.18(2H, t, J=8.8Hz), 7.33(2H, m).

ESI-masse: 339,2 (MH⁺).

Eksempel 217: 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-
30 aminoindolin



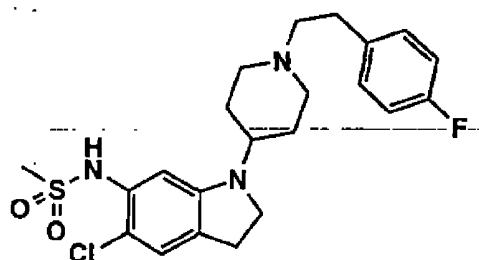
35

N-klorsuccinimid (0,24 g) ble ved romtemperatur tilsatt til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (0,5 g) i acetonitril (50 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert og konsentrert under redusert trykk. En 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat ble så tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Den resulterende resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,19 g) som en brun olje (utbytte: 34%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.69-1.83 (4H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 3.08-3.15 (2H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.38 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (2H, br-s), 5.89 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.92-7.00 (2H, m), 7.11-7.21 (2H, m).

Eksempel 218: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-metansulfonylaminoindolin



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-aminoindolin (0,19 g) og metansulfonylklorid (0,058 g) ble behandlet som i eksempel 116 til å gi oksalatet (160 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekrødt pulver (utbytte: 58%).

sm.p. (oksalat): 193 - 196°C.

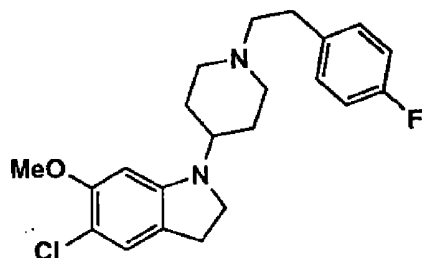
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.73-1.83 (4H, m), 2.81-3.00 (6H, m), 2.91 (3H, s), 3.09-3.15 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=8Hz), 3.42-3.56 (2H, m),

3.58-3.65 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.12-7.20 (2H, m),
7.23-7.31 (2H, m).

FAB-masse: 452 (MH+).

Eksempel 219: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-metoksyindolin



N-klorsuccinimid (0,15 g) ble ved romtemperatur tilsatt til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin (0,39 g) i metylenklorid (5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt i 20 min. Deretter ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og etylacetat tilsatt til reaksjonsoppløsningen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Den resulterende resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) etterfulgt av omdanning til et hydroklorid til å gi hydrokloridet (0,10 g) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekrødt pulver (utbytte: 21%).

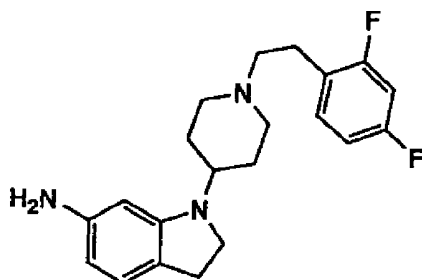
sm.p. (hydroklorid): 135 - 138°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.83-2.08 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.12 (4H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.67 (2H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.34 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

FAB-masse: 399 (MH+).

Eksempel 220: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin

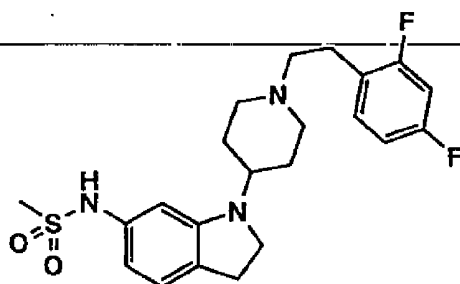


1-(piperidin-4-yl)-6-nitroindolin (3,5 g) ble behandlet som i eksempel 2 eller eksempel 110 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (2,4 g) som et blekgult pulver (utbytte: 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.69-1.88 (4H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.22 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.50 (2H, br-s), 5.81 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72-6.83 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m).

Eksempel 221: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonylaminoindolin

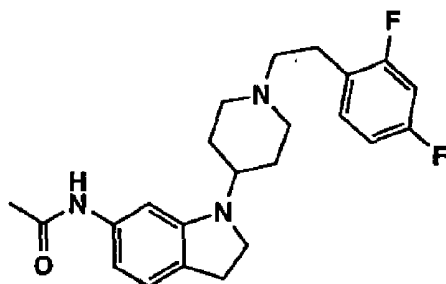


1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (0,4 g) og metansulfonylklorid (0,51 g) ble behandlet som i eksempel 116 til å gi hydrokloridet (240 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

δ (ppm) 1.83-1.89 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 2.89 (3H, s), 3.05-3.27 (6H, m), 3.33 (2H, t, J=8Hz), 3.35-3.43 (1H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 6.38-6.41 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 9.34 (1H, br-s), 10.76 (1H, br-s).
FAB-masse: 436 (MH+).

Eksempel 222: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindolin

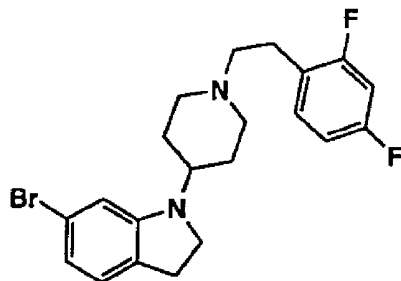


1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (0,6 g) og eddiksyreanhydrid (5 ml) ble behandlet som i eksempel 133 til å gi hydrokloridet (640 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1.83-1.98 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.13 (4H, m), 3.22-3.33 (4H, m), 3.55-3.69 (3H, m), 6.58 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.95 (1H, s), 7.07-7.12 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 9.69 (1H, br-s).
FAB-masse: 400 (MH+).

Eksempel 223: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin

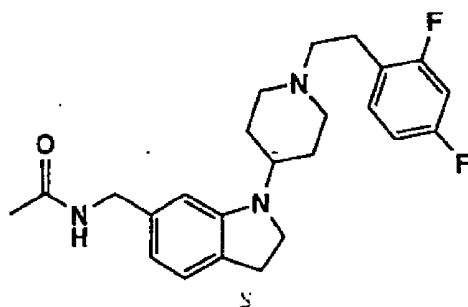


1-(piperidin-4-yl)-6-bromindolin (3,0 g) og 2,4-difluor-
 fenetylbromid (3,1 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi
 den i overskriften angitte forbindelse (2,7 g) som et hvitt
 pulver (utbytte: 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 1.70-1.85 (4H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.51-2.63 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.08-3.17 (2H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 3.41 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.48 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72-6.84 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11-7.20 (1H, m).

Eksempel 224: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin
 (3,5 g) ble behandlet som i eksempler 130 til 133 til å gi
 hydrokloridet (0,26 g) av den i overskriften angitte for-
 bindelse som et grått pulver (utbytte: 7,3%).
 sm.p. (hydroklorid): 179°C (spalting)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

δ (ppm) 1.80 (3H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.03-3.28 (4H, m), 3.21-3.39 (4H, m), 3.64-3.78 (3H, m), 4.30 (2H,

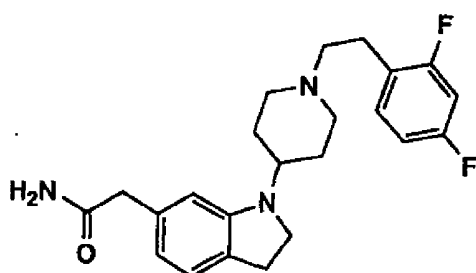
s), 6.51-6.60 (2H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 7.11-7.19 (1H, m),
7.32-7.40 (1H, m), 8.25 (1H, br-s).

FAB-masse: 414 (MH+).

5

Eksempel 225: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindolin

10



15

1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin
(1,8 g) ble behandlet som i eksempler 136, 142, 145 og 147
til å gi hydrokloridet (0,12 g) av den i overskriften angitte
forbindelse som et blekgrønt pulver (utbytte: 6,6%).

20 sm.p. (hydroklorid): 241 - 243°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

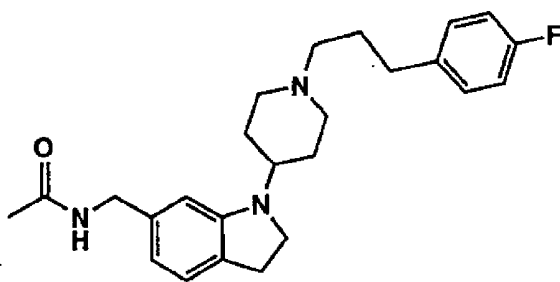
25

δ(ppm) 1.85-2.05 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.03-3.18 (4H,
m), 3.21-3.43 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.64-3.77 (3H, m), 6.52-
6.59 (2H, m), 6.98-7.10 (4H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.59 (1H,
br-s).

FAB-masse: 400 (MH+).

30

Eksempel 226: Syntese av 1-[1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin (250 mg) og 3-(4-fluorfenyl)propylbromid (240 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (220 mg) som blekgule prismar (utbytte: 58%).

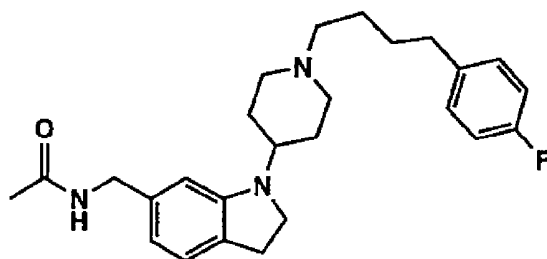
sm.p.: 128 - 130°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.73-1.99 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.02-2.20 (2H, m),
2.39-2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t, J=8Hz), 3.02-3.20 (2H, m),
3.34-3.44 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8Hz), 4.32 (2H, d, J=6Hz),
5.71 (1H, br-s), 6.33 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.94-7.00 (3H, m), 7.12-7.16 (2H, m).

FAB-masse: 410 (MH⁺).

Eksempel 227: Syntese av 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)butyl]-piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin (250 mg) og 4-(4-fluorfenyl)butylbromid (250 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (280 mg) som hvite nåler (utbytte: 70%).

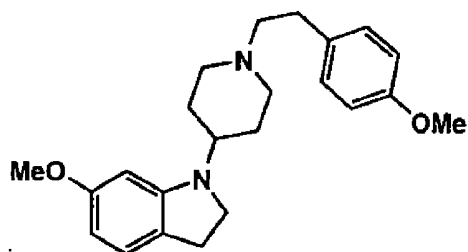
sm.p.: 119 - 121°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.50-1.68 (4H, m), 1.70-1.84 (4H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.34-2.45 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=8Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 3.40 (2H, t, J=8Hz), 4.32 (2H, d, J=6Hz), 5.70 (1H, br-s), 6.31 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8Hz), 6.93-7.00 (3H, m), 7.10-7.14 (2H, m).

FAB-masse: 424 (MH+).

Eksempel 228: Syntese av 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin



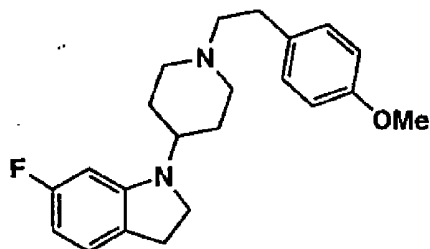
1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindolin (320 mg) og 4-metoksyfenetylbromid (360 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi oksalatet (220 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 34%).
sm.p. (oksalat): 165 - 167°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.74-1.88 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=8Hz), 2.84-2.90 (4H, m), 3.03-3.12 (2H, m), 3.30 (2H, t, J=8Hz), 3.47-3.69 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.07-6.15 (2H, m), 6.84-6.93 (3H, m), 7.16-7.21 (2H, m).

FAB-masse: 367 (MH+).

Eksempel 229: Syntese av 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-fluorindolin (250 mg) og 4-metoksyfenetylbromid (290 mg) ble behandlet som i eksempel 2

til å gi hydrokloridet (120 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 27%).

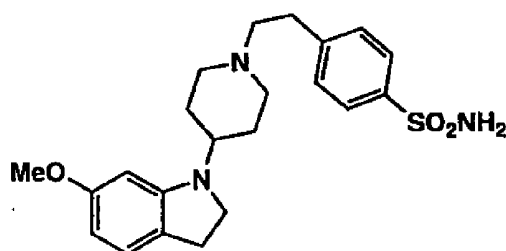
sm.p. (hydroklorid): 212 - 214°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

5 δ(ppm) 1.83-1.92 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 2.90-2.97 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.73 (3H, m), 3.72 (3H, s), 6.24-6.29 (1H, m), 6.36-6.40 (1H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m).

FAB-masse: 355 (MH+).

15 Eksempel 230: Syntese av 1-[1-(4-sulfamoylfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin



25 1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindolin (350 mg) og 4-sulfamoylfenetyl-bromid (340 mg) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (70 mg) som et brunt pulver (utbytte: 13%).

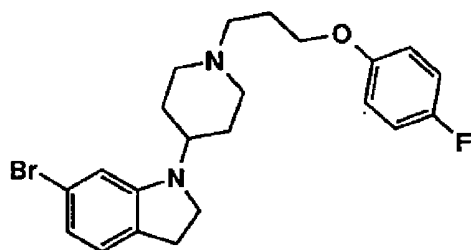
sm.p.: 179 - 182°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

30 δ(ppm) 1.71-1.90 (4H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.82-2.98 (4H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.31-3.41 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.98 (2H, br-s), 6.00 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=8Hz), 6.94 (1H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz).

FAB-masse: 416 (MH+).

Eksempel 231: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)-piperidin-4-yl]-6-bromindolin

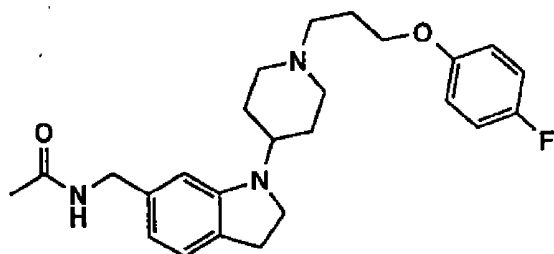


1-(piperidin-4-yl)-6-bromindolin (1,6 g) og 4-fluorfenoksypropylbromid (1,6 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (2,2 g) som et hvitt pulver (utbytte: 90%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.51-1.85 (2H, m), 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-2.19 (4H, m), 2.52-2.62 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.03-3.14 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=8Hz), 3.97 (2H, t, J=6Hz), 6.45 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.80-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

Eksempel 232: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)-piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin



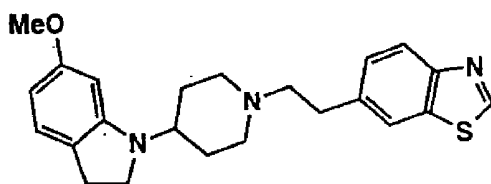
1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (1,2 g) ble behandlet som i eksempler 130, 131 og 133 til å gi oksalatet (46 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et brunt hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 3,2%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.77-1.93 (4H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.08 (3H, s),
2.84 (2H, t, J=8Hz), 2.85-2.99 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.31 (2H,
5 t, J=8Hz), 3.44-3.53 (2H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 4.03 (2H, t,
J=6Hz), 4.13 (2H, d, J=6Hz), 6.39 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8Hz),
6.93-6.98 (3H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 8.21 (1H, t, J=6Hz).

10 FAB-masse: 426 (MH⁺).

Eksempel 233: Syntese av 1-{1-[2-(6-benzotiazolyl)etyl]-piperidin-4-yl}-6-metoksyindolin



20 6-(2-brometyl)benzotiazol (0,108 g) og 1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindolin (0,105 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,145 g) som en gul olje (utbytte: 81,9%).

25 Deretter ble oksalsyre (37 mg) tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble oksalatet (0.097 g) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd.

30 sm.p.: 188°C.

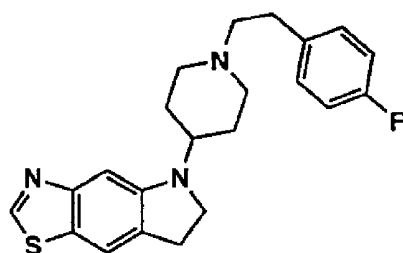
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.87 (4H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6Hz), 3.21 (2H, br-
35 t), 3.18 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=7.6Hz), 3.58 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.72 (1H, m), 6.12 (1H, d, J=7.6Hz), 6.15 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=7.6Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 8.10 (1H, s), 9.39 (1H, s).

ESI-masse: 394,2 (MH⁺).

Eksempel 234: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]tiazolo[5,4-f]indolin



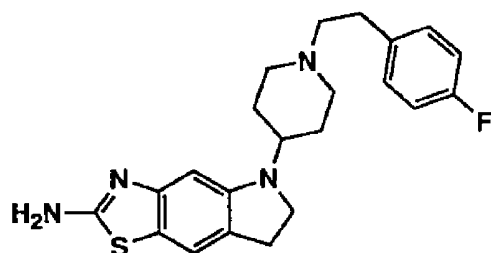
Tiazolo[5,4-f]indolin (0,2 g), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon
(0,6 g), eddiksyre (0,66 g) og triacetoksyliert natriumbor-
hydrid (0,79 g) ble behandlet som i eksempel 101 til å gi
hydrokloridet (0,34 g) av den i overskriften angitte for-
bindelse som et gult pulver (utbytte: 71%).
sm.p. (hydroklorid): 165°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.93-2.06 (4H, m), 2.98-3.06 (4H, m), 3.08-3.19 (2H, m),
3.24-3.32 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=8Hz), 3.60-3.70 (2H, m),
3.81-3.90 (1H, m), 7.16-7.20 (3H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, s),
9.14 (1H, s).

FAB-masse: 382 (MH⁺).

Eksempel 235: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminotiazolo[5,4-f]indolin



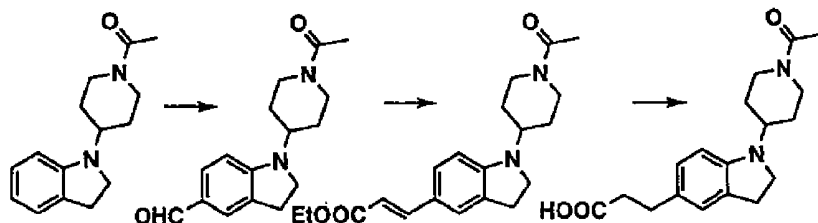
Brom (0,22 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin (1,2 g) og kaliumtiocyanat (1,0 g) i eddiksyre (12 ml) og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 1 time. Under isavkjøling ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og kloroform tilsatt til reaksjonsoppløsningen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble resten rensert ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/etanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,20 g) som et brunt pulver (utbytte: 14%). sm.p.: 173°C (spalting).

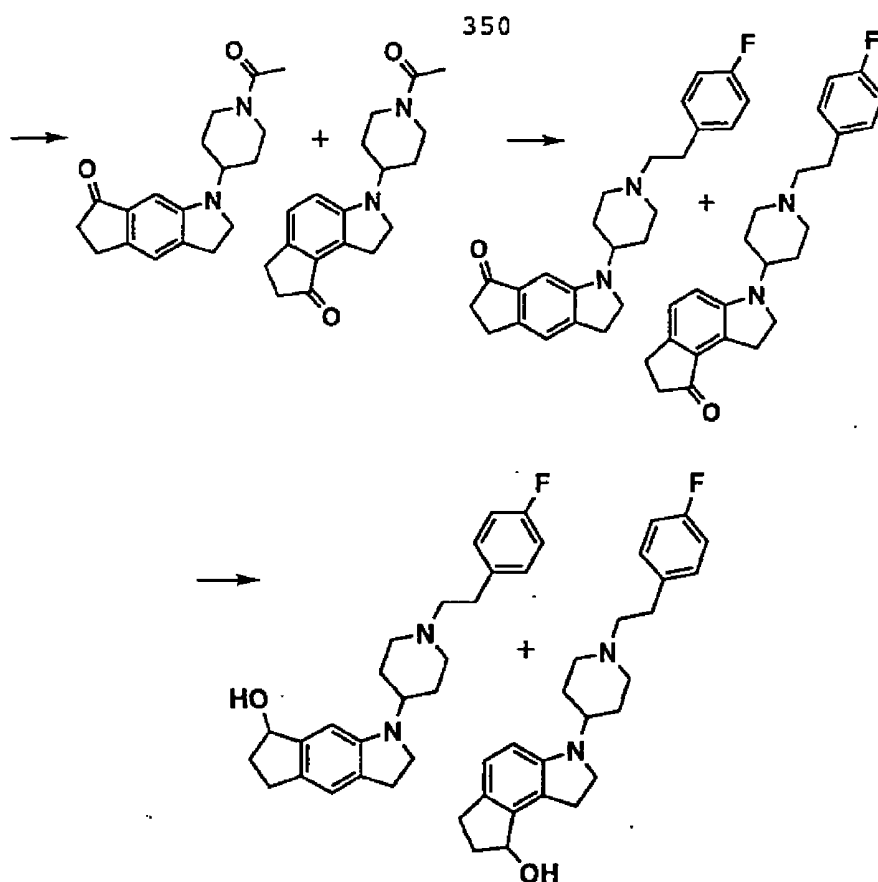
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.68-1.90 (2H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=8Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=8Hz), 5.25 (2H, br-s), 6.62 (1H, s), 6.94-6.99 (2H, m), 7.14-7.19 (3H, m).

FAB-masse: 397 (MH⁺).

Eksempel 236: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksy-(4a,7a)-cykloheksanoindolin og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-hydroksy-(3b,6a)-cykloheksanoindolin og oksalater derav





- 20 Under isavkjøling ble trietylfosfonoacetat (2,24 g) tilsatt dråpevis til en suspensjon av 60% natriumhydrid (0,4 g) i THF (30 ml). Etter fullførelse av hydrogenutviklingen ble en oppløsning av 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin-7-karboks-
- 25 aldehyd (2,4 g) i THF (20 ml) tilsatt dråpevis til reaksjonsoppløsningen og den resulterende blandingen ble reagert ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen delt mellom etylacetat og vann etterfulgt av vasking med vann, tørking og konsentrering under redusert trykk.
- 30 Den resulterende resten ble oppløst i etanol (50 ml). Etter tilsetning av 10% palladium-karbon (0,3 g) dertil ble hydrogenering utført under atmosfærisk trykk. Etter fullførelse av reaksjonen ble reaksjonsoppløsningen filtrert gjennom kiselgur og vasket med etanol. En 5 N vandig oppløsning
- 35 (5 ml) av natriumhydroksyd ble tilsatt til filtratet og den resulterende blandingen ble reagert ved 50°C i 1 time. Etter avkjøling av reaksjonsoppløsningen ble en 5 N vandig oppløsning (5 ml) av saltsyre tilsatt dertil etterfulgt av konsentrering under redusert trykk. Deretter ble metylenklorid

(100 ml) tilsatt til resten og den resulterende blandingen ble filtrert gjennom kiselgur. Filtratet ble konsentrert.

Til den således oppnådde resulterende rå karboksylsyre (1,8 g) ble det tilsatt polyfosforsyre (30 g) og den resulterende blandingen ble reagert ved 120°C i 2 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen avkjølt til 50°C og vann (200 ml) ble tilsatt dertil etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket i rekkefølge med vann, en 10% vandig oppløsning av kaliumkarbonat, vann og saltoppløsning, tørket og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan-system) til å gi en blanding (0,31 g) av cyklopentanonderivater som en fargeløs olje.

Denne blandingen ble oppløst i etanol (15 ml). Etter tilsetning av en 8 N vandig oppløsning (5 ml) av natriumhydroksyd dertil ble den resulterende blandingen oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk og resten ble delt mellom etylacetat og en vandig oppløsning av ammoniumklorid. Etylacetatlaget ble vasket med vann, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble renset ved silikagel-kortkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi en blekbrun olje (0,21 g).

Denne oljeaktige blandingen (0,20 g), 4-fluorfenetylbromid (0,18 g) og kaliumkarbonat (0,43 g) ble suspendert i DMF (15 ml) og deretter reagert ved 60°C i 12 timer. Reaksjonsoppløsningen ble delt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/-metanol-system) til å gi en blanding (0,12 g) av ketonderivater som en fargeløs olje.

Denne blandingen ble oppløst i metanol og natriumborhydrid ble tilsatt dertil ved romtemperatur. Etter reaksjon i 30 min. ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk.

Deretter ble resten delt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket med vann, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksy-(4a,7a)-cykloheksanoindolin (0,04 g) og 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-hydroksy-(3b,6a)-cykloheksanoindolin (0,03 g) hver som en fargeløs olje. Disse forbindelsene ble hver oppløst i metanol og reagert med oksalsyre. Etter fjerning av løsningsmiddelet ble eter tilsatt til resten. Det resulterende presipitat ble samlet ved filtrering og tørket. Således ble oksalatene av de i overskriften angitte forbindelser oppnådd, hver som et amorft faststoff.

(1) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksy-(4a,7a)-cykloheksanoindolin

Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):

δ(ppm) 1.87 (1H, m), 2.04 (4H, m), 2.39 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.86 (3H, m), 3.02-3.25 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 5.06 (1H, br-t), 6.56 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.05 (2H, t, J=8.0Hz), 7.31 (2H, br).

FAB-masse: 381 (MH⁺).

(2) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-hydroksy-(3b,6a)-cykloheksanoindolin

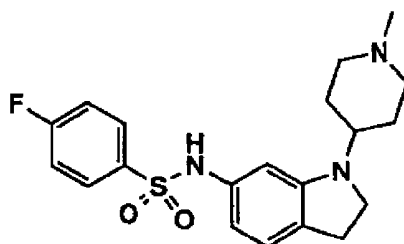
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):

δ(ppm) 1.87-2.06 (5H, m), 2.37 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.02-3.23 (5H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.70-3.84 (3H, m), 5.15 (1H, br-t), 6.48 (1H, d, J=8.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05 (2H, t, J=8.0Hz), 7.32 (2H, br-t).

FAB-masse: 381 (MH⁺).

Eksempel 237: Syntese av 1-(1-metylpiperidin-4-yl)-6-(4-fluorbenzensulfonfylamino)indolin



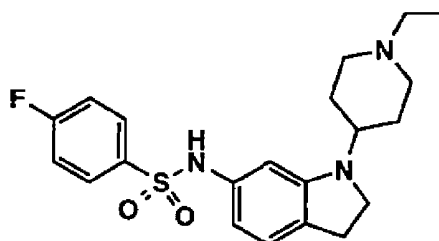
6-(4-fluorbenzensulfonfylamino)indolin (0,3 g), 1-metyl-4-piperidon (0,17 g), eddiksyre (0,36 g) og triacetoksyleret natriumborhydrid (0,41 g) ble behandlet som i eksempel 101 til å gi hydrokloridet (0,08 g) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult pulver (utbytte: 19%).
sm.p. (hydroklorid): 170 - 172°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.63-1.71 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.71 (3H, s),
2.76 (2H, t, J=8Hz), 3.03-3.14 (2H, m), 3.24 (2H, t, J=8Hz),
3.40-3.56 (3H, m), 6.18 (1H, d, J=8Hz), 6.22 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.69-7.78 (2H, m).

FAB-masse: 390 (MH⁺).

Eksempel 238: Syntese av 1-(1-etyl-piperidin-4-yl)-6-(4-fluorbenzensulfonfylamino)indolin



6-(4-fluorbenzensulfonfylamino)indolin (0,3 g), 1-etyl-4-piperidon (0,19 g), eddiksyre (0,36 g) og triacetoksyleret natriumborhydrid (0,41 g) ble behandlet som i eksempel 101

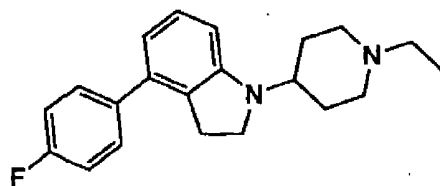
til å gi hydrokloridet (0,34 g) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult hygroskopisk amorft faststoff (utbytte: 77%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.62-1.71 (2H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=8Hz), 2.95-3.19 (4H, m), 3.22 (2H, t, J=8Hz), 3.48-3.80 (3H, m), 6.16 (1H, d, J=8Hz), 6.23 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.31-7.40 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

FAB-masse: 390 (MH+).

Eksempel 239: Syntese av 1-(1-etylpiiperidinyl)-4-(4-fluorfenyl)indolin



4-(4-fluorfenyl)indolin (250 mg), 1-etyl-4-piperidon (230 mg), eddiksyre (430 mg) og triacetoksyliert natriumborhydrid (510 mg) ble behandlet som i eksempel 1 til å gi hydrokloridet (200 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 46%).

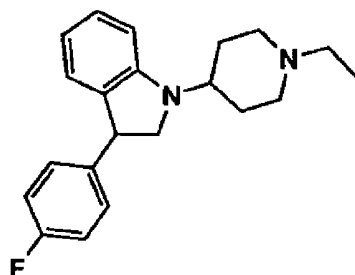
sm.p. (hydroklorid): 270°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.83-2.04 (4H, m), 2.91-3.12 (6H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8Hz), 6.60 (1H, d, J=8Hz), 7.09 (1H, t, J=8Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 9.89 (1H, br-s).

FAB-masse: 325 (MH+).

Eksempel 240: Syntese av 1-(1-etylpiiperidin-4-yl)-3-(4-fluorfenyl)indolin



5

3-(4-fluorfenyl)indolin (0,184 g) ble behandlet som i
eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse
10 (0,102 g) som en gul olje (utbytte: 38,0%).

Deretter ble oksalsyre (14 mg) tilsatt dertil til å gi et
salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble
oksalatet (0,063 g) av den i overskriften angitte forbindelse
15 oppnådd.

sm.p. (oksalat): 216°C.

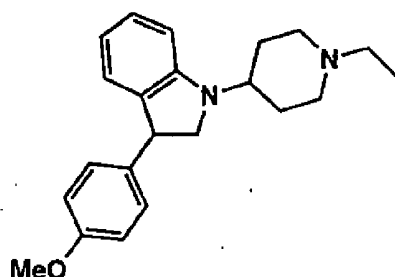
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

20 δ(ppm) 1.20(3H, t, J=6.8Hz), 1.90(4H, m), 2.96(2H, m),
3.04(2H, m), 3.23(1H, t, J=8.2Hz), 3.48(2H, m), 3.75(2H, m),
4.42(1H, t, J=8.2Hz), 6.58(1H, t, J=7.6Hz), 6.64(1H, d,
J=7.6Hz), 6.78(1H, d, J=7.6Hz), 7.06(1H, t, J=7.6Hz), 7.14(2H,
25 t, J=8.4Hz), 7.28(1H, dd, J=5.6, 8.4Hz).

FAB-masse: 325(MH⁺).

30 Eksempel 241: Syntese av 1-(1-etylperidin-4-yl)-3-(4-
metoksyfenyl)indolin



35

Metoksymetyltrifenylfosfoniumbromid (7,113 g) og 4-anis-
aldehyd (2,6 ml) ble behandlet som i fremstillingseksempel
41-1 til å gi en blekgul olje (2,235 g). Deretter ble dette
produktet oppløst i isopropanol (25 ml) og 2 N saltsyre
5 (25 ml). Etter tilsetning av fenylhydrazin (1,0 ml) ble den
resulterende blandingen oppvarmet under tilbakesløp i 1 time.
Deretter fikk reaksjonsoppløsningen avkjøles og den ble
konsentrert under redusert trykk. Etylacetat ble så tilsatt
dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble
10 vasket med mett vandig oppløsning av natriumbikarbonat og
saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og
konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten
ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylac-
etat-system) til å gi en gul olje (1,249 g). Det resulterende
15 produkt ble behandlet som i fremstillingseksempel 54 til å gi
en gul olje (0,534 g). Deretter ble dette produktet og 1-
etyl-4-piperidon behandlet som i eksempel 16 til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (0,307 g) som en gul olje
(utbytte: 4,4%).

20 Deretter ble oksalsyre (41 mg) tilsatt dertil til å gi et
salt etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således ble
oksalatet (0,151 g) av den i overskriften angitte forbindelse
oppnådd som blekgule krystaller.

25 sm.p. (oksalat): 143°C.

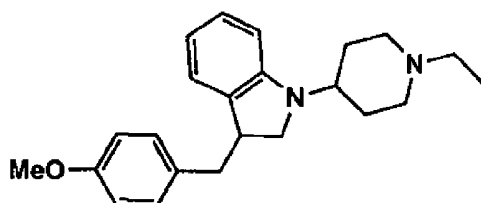
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.89(4H, m), 2.95(2H, m),
30 3.04(2H, m), 3.19(1H, t, J=8.4Hz), 3.48(2H, m), 3.72(3H, s),
3.75(2H, m), 4.34(1H, t, J=8.4Hz), 6.57(1H, t, J=7.6Hz),
6.62(1H, d, J=7.6Hz), 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 6.88(2H, d,
35 J=8.8Hz), 7.05(1H, t, J=7.6Hz), 7.16(2H, t, J=8.8Hz).

ESI-masse: 337,1 (MH⁺).

Eksempel 242: Syntese av 1-(1-etyl-piperidin-4-yl)-3-(4-metoksybenzyl)indolin



10 3-(4-metoksybenzyl)indolin (0,332 g) og 1-etyl-4-piperidon (0,28 ml) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,380 g) som en blekgul olje (utbytte: 78,0%).

15 Deretter ble oksalsyre (49 mg) tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrystallisering fra aceton. Således ble oksalatet (0,150 g) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd.

sm.p. (oksalat): 136°C.

20 Oksalat

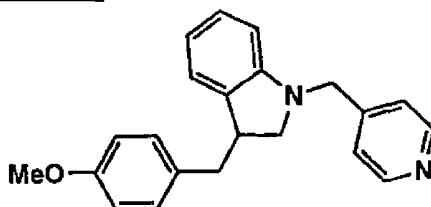
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.18(3H, t, J=7.6Hz), 1.80(4H, m), 2.63(1H, dd, J=9.2, 13.6Hz), 2.89(2H, m), 2.99(4H, m), 3.23(1H, t, J=8.6Hz),
 25 3.44(3H, m), 3.67(1H, m), 3.73(3H, s), 6.51(1H, d, J=7.6Hz), 6.55(1H, t, J=7.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 6.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.01(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(2H, d, J=8.4Hz).

30

ESI-masse 351,3 (MH⁺).

Eksempel 243-1: Syntese av 1-(4-pyridylmetyl)-3-(4-metoksybenzyl)indolin

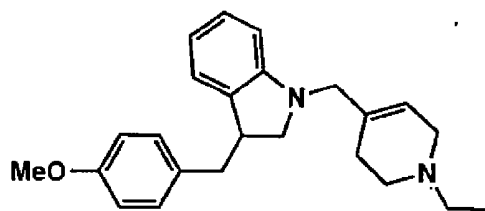


3-(4-metoksybenzyl)indolin (2,0 g) og 4-pyridinkarboksyaldehyd (1,2 ml) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,474 g) som en blekgul olje (utbytte: 53,44%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.27(1H, d, J=8.8, 14.0Hz), 3.08(2H, m), 3.36(1H, t, J=8.8Hz), 3.55(1H, m), 3.79(3H, s), 4.20(2H, d, J=7.6Hz), 7.00(1H, d, J=7.6Hz), 7.06(3H, m), 7.20(2H, m), 8.53(2H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

Eksempel 243-2: Syntese av 1-[(1-etylpyrrolidin-3-en-4-yl)metyl]-3-(4-metoksybenzyl)indolin



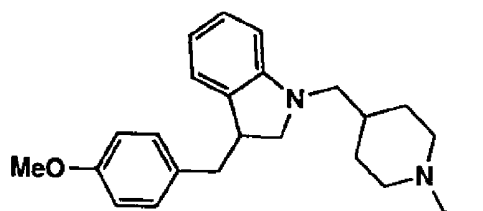
1-(4-pyridylmetyl)-3-(4-metoksybenzyl)indolin (0,7 g) ble oppløst i acetonitril (10 ml). Etter tilsetning av etyljodid (0,29 ml) ble blandingen oppvarmet i et tett rør ved 70 til 90°C i 9 timer. Etter at reaksjonsoppløsningen hadde fått avkjøles ble den konsentrert under redusert trykk. Deretter ble etanol (20 ml) og natriumborhydrid (0,40 g) tilsatt til resten etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med etylacetat (200 ml), vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,115 g) som en blekgul olje (utbytte: 15,0%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.12(3H, t, J=7.2Hz), 2.14(2H, m), 2.48(2H, q, J=7.2Hz), 2.56(2H, m), 2.73(1H, dd, J=9.2, 14.4Hz), 2.96(2H,

br-d), 3.01(2H, m), 3.40(2H, t, J=9.2Hz), 3.53(2H, br-s),
 3.79(3H, s), 5.58(1H, br-s), 6.47(1H, d, J=9.1Hz), 6.61(1H, d,
 J=9.1Hz), 6.83(2H, m), 6.83(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.0Hz),
 6.47(1H, d, J=9.1Hz), 7.07(3H, m).

Eksempel 243-3: Syntese av 1-[(1-etylpiiperidin-4-yl)metyl]-
3-(4-metoksybenzyl)indolin



1-[(1-etylpiiperidin-3-en-4-yl)metyl]-3-(4-metoksybenzyl)-
 indolin (0,115 g) ble oppløst i etanol (3,2 ml). Etter
 tilsetning av en palladium-karbonkatalysator dertil ble
 katalytisk reduksjon utført under atmosfærisk trykk ved
 romtemperatur i 54 timer. Deretter ble katalysatoren fra-
 filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk.
 Den resulterende resten ble renset ved NH-silikagelkolonne-
 kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i over-
 skriften angitte forbindelse (0,053 g) som en blekgul olje
 (utbytte: 45,8%).

Deretter ble oksalsyre (6 mg) tilsatt dertil til å gi et
 salt, etterfulgt av rekrystallisering fra en løsningsmiddel-
 blanding av etylacetat med isopropyleter. Således ble
 oksalatet (0,313 g) av den i overskriften angitte forbindelse
 oppnådd som fargeløse krystaller.

sm.p. (oksalat): 78°C.

Oksalat

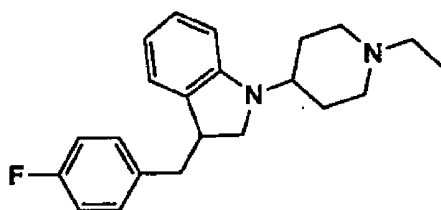
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.38(2H, m), 1.82(2H, br-
 t), 2.64(1H, dd, J=8.6, 14.0Hz), 2.75(2H, br-t), 2.83(1H, m),

2.97 (4H, m), 3.29 (1H, t, J=8.6Hz), 3.34 (2H, br-d), 3.45 (1H, m),
 3.73 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=7.6Hz), 6.55 (1H, t, J=7.6Hz),
 6.86 (2H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, d, J=7.6Hz), 6.99 (1H, t,
 J=7.6Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz).

FAB-masse: 365 (MH+).

Eksempel 244: Syntese av 1-(1-etyl-piperidin-4-yl)-3-(4-fluorbenzyl)indolin



3-(4-fluorobenzyl)indolin (1,163 g) og 1-etyl-4-piperidon
 (1,0 ml) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i over-
 skriften angitte forbindelse (1,614 g) som en gul olje
 (utbytte: 93,7%).

Deretter ble oksalsyre (21 mg) tilsatt dertil til å gi et
 salt, etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etanol. Således
 ble oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse
 oppnådd.

sm.p. (oksalat): 203°C.

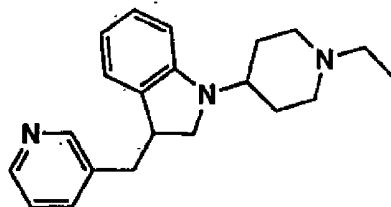
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 1.82 (4H, m), 2.70 (1H, dd,
 J=8.8, 13.2Hz), 2.90-3.07 (6H, m), 3.26 (1H, t, J=8.8Hz),
 3.41-3.50 (3H, m), 3.68 (1H, m), 6.54 (2H, m), 6.91 (1H, d,
 J=7.6Hz), 7.02 (1H, t, J=7.6Hz), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.27 (1H,
 dd, J=5.6, 8.8Hz).

ESI-masse: 339,2 (MH+).

Eksempel 245: Syntese av 1-(1-etylpiiperidin-4-yl)-3-(3-pyridylmetyl)indolin



3-(3-pyridylmetyl)indolin (0,253 g) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,233 g) som en gul olje (utbytte: 71,0%).

Deretter ble oksalsyre (65 mg) tilsatt dertil til å gi et salt etterfulgt av rekrystallisering fra etanol. Således ble oksalatet (0,191 g) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd (utbytte: 45,5%).

sm.p. (oksalat): 149°C.

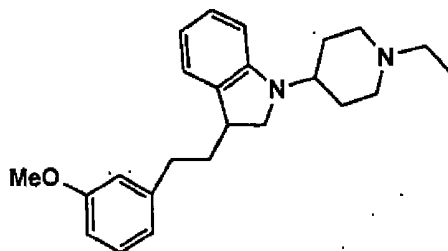
Oksalat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.20(3H, t, J=7.6Hz), 1.83(4H, m), 2.76(1H, dd, J=8.8, 11.6Hz), 3.04(6H, m), 3.29(1H, t, J=8.8Hz), 3.50(3H, m), 3.68(1H, m), 6.52(1H, d, J=7.6Hz), 6.56(1H, t, J=7.6Hz), 6.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.65(1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 8.43(2H, m).

ESI-masse: 322,2 (MH⁺).

Eksempel 246: Syntese av 1-(1-etylpiiperidin-4-yl)-3-(3-metoksyfenetyl)indolin



3-(3-metoksyfenetyl)indolin (0,133 g) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,132 g) som en gul olje (utbytte: 52,3%).

Deretter ble saltsyre tilsatt dertil til å gi hydrokloridet av den i overskriften angitte forbindelse som et hygroskopisk amorft faststoff.

Hydroklorid

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

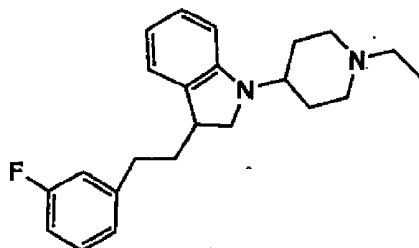
$\delta(\text{ppm})$ 1.26(3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.74(1H, m), 1.86(2H, m),
2.07(3H, m), 2.63(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.99-3.07(5H, m), 3.14(1H,
10 m), 3.52(3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.72(1H, m), 3.74(3H, s), 6.59(2H,
m), 7.02(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20(1H, d,
 $J=8.0\text{Hz}$).

ESI-masse: 365,2 (MH⁺).

15

Eksempel 247: Syntese av 1-(1-etylpiiperidin-4-yl)-3-(3-fluorfenetyl)indolin

20



25

3-(3-fluorfenetyl)indolin (0,582 g) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,641 g) som en gul olje (utbytte: 66,2%).

Deretter ble oksalsyre (68 mg) tilsatt dertil til å gi et salt, etterfulgt av rekrySTALLISERING fra etylacetat.

30

Således ble oksalatet (0,313 g) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd som fargeløse krystaller.

sm.p. (oksalat): 138°C.

Oksalat

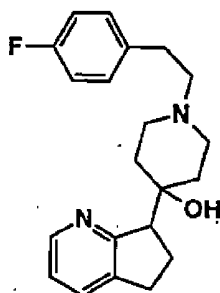
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

35

$\delta(\text{ppm})$ 1.22(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.72(1H, m), 1.89(4H, m),
2.07(1H, m), 2.67(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.97(2H, br-t), 3.12(1H, m),
3.50(3H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.70(1H, m), 6.53(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
6.58(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00(2H, m), 7.06(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
7.09(2H, m), 7.32(1H, q, $J=7.6\text{Hz}$).

ESI-masse: 353,1 (MH⁺).

Eksempel 255: Syntese av 7-[4-hydroksy-1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-7H-pyrindin



6,7-dihydro-5H-cyklopenta[B]pyridin (1,00 g, CAS Registry No. 533-37-9) ble oppløst i tetrahydrofuran (15 ml). Under en nitrogenstrøm ble en 1,6 M oppløsning (5,8 ml) n-butyllitium i heksan tilsatt dråpevis til den resulterende oppløsningen under avkjøling til -55°C eller lavere. Etter omrøring i 5 min. ble en oppløsning av 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon (2,04 g) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsatt dråpevis dertil ved den samme temperatur i løpet av 20 min. Etter omrøring i 30 min. fikk reaksjonsoppløsningen oppvarmes til romtemperatur igjen og vann ble tilsatt dertil. Den ble deretter ekstrahert med etylacetat og det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten (3,17 g) rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metanol/-metylenklorid-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (600 mg) som en svakt brun olje.

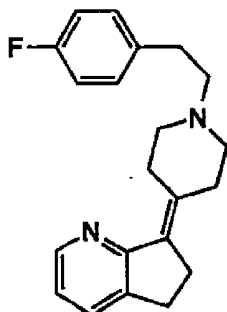
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.72-2.08(4H, m), 2.22-3.10(12H, m), 3.37(1H, d, J=9.5Hz), 5.81(1H, br-s), 6.93-7.01(2H, m), 7.08(1H, dd, J=8.0, 5.5Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, d, J=5.5Hz).

FAB-masse. 341 (MH⁺).

Eksempel 256: Syntese av 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-5,6-dihdropyrindin

364



5

7-[4-hydroksy-1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-7H-pyrindin (350 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (3 ml). Under isavkjøling ble tionylklorid (0,11 ml) og trietylamin (0,50 ml) tilsatt dråpevis dertil. Den resulterende blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 15 min., etterfulgt av tilsetning av vann. Blandingen ble så ekstrahert med etylacetat og det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten (250 mg) rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (45 mg) som en olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

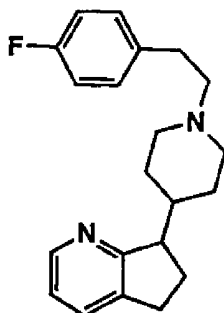
δ(ppm) 2.45-2.50(2H, m), 2.58-2.68(6H, m), 2.75-2.95(6H, m), 3.48(2H, br-s), 6.93-7.00(3H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.48(1H, d, J=7.6Hz), 8.40(1H, d, J=4.4Hz).

25

FAB-masse: 323 (MH⁺).

Eksempel 257: Syntese av 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-7H-pyrindin

30



35

7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-5,6-dihydro-7H-pyrindin (100 mg) ble oppløst i metanol (5 ml). Etter tilsetning av

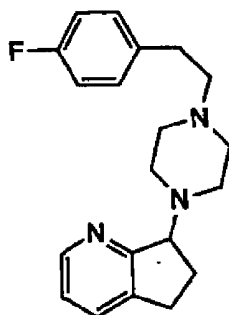
to dråper eddiksyre dertil ble den resulterende blandingen kraftig rystet i nærvær av en palladiumkatalysator under et hydrogengasstrykk på 3 kg/cm² i 12 timer. Etter frafiltre-
ring av katalysatoren ble vann tilsatt til reaksjonsbland-
ingen, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det
organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over
magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet destillert
bort til å gi den i overskriften angitte forbindelse (45 mg)
som en olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.22-1.52(2H, m), 1.94-2.40(4H, m), 2.55-2.96(4H,
m), 3.00-3.30(6H, m), 3.45-3.70(2H, m), 6.97-7.02(2H, m),
7.07(1H, dd, J=5.2, 7.6Hz), 7.19-7.25(2H, m), 7.52(1H, d,
J=7.6Hz), 8.34(1H, d, J=5.2Hz).

FAB-masse: 325(MH⁺).

Eksempel 258: Syntese av 7-[4-(4-fluorfenetyl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-7H-pyridin



7-hydroksy-6,7-dihydro-5H-cyklopenta[B]pyridin (247 mg)
syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i JP-A 1-211581
ble oppløst i metylenklorid (5 ml). Under isavkjøling ble
tionyklorid (0,147 ml) tilsatt til den resulterende
oppløsningen og den resulterende blandingen ble omrørt i
25 min. Deretter ble reaksjonsoppløsningen inndampet til
tørrehet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt en
oppløsning av 1-(4-fluorfenetyl)piperazin (570 mg) synteti-
sert i samsvar med metoden beskrevet i JP-A 54-92979 i
dimetylformamid (5 ml) og trietylamin (0,38 ml) etterfulgt av

oppvarming ved 60°C i 5 timer. Etter tilsetning av vann ble reaksjonsoppløsningen ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten rensset ved NH-silikagelkolonne-
 5 kromatografi (heksan/metylenklorid-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (200 mg) som en olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

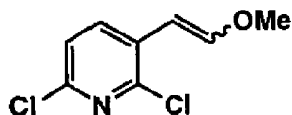
10 δ(ppm) 2.15-2.25(2H, m), 2.50-3.00(14H, m), 4.28(1H, t, J=7.0Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.08(1H, dd, J=5.0, 7.4Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.50(1H, d, J=7.4Hz), 8.46(1H, d, J=5.0Hz).

FAB-masse: 326(MH⁺).

15

Eksempel 259-1: Syntese av cis- og trans-2,6-diklor-3-metoksyetylenylpyridiner

20



25

Kalium-t-butoksyd (22,2 g) ble tilsatt til en oppløsning av metoksymetyltrifenylfosfoniumklorid (62,5 g) i tetrahydrofuran (250 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0°C i 20 min. Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt dråpevis en oppløsning av 2,6-diklor-3-formylpyridin (24,7 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990, No. 9, s. 2409) i tetrahydrofuran (100 ml) etterfulgt av omrøring i 2 timer.

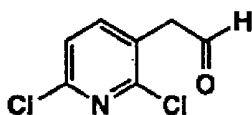
30

Deretter ble vann og etylacetat tilsatt til reaksjonsoppløsningen og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med en mett vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/-
 35 etylacetat-system) til å gi en blanding (21,5 g) av de geometriske isomerer av den i overskriften angitte forbindelse som en blekgul olje (utbytte: 75%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 367

δ(ppm) 3.71(3H, s), 3.82(3H, s), 5.53(1H, d, J=7Hz),
5.93(1H, d, J=12Hz), 6.38(1H, d, J=7Hz), 7.03(1H, d, J=12Hz),
7.17(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz),
8.36(1H, d, J=8Hz).

Eksempel 259-2: Syntese av 2,6-diklor-3-formylmetylpýridin

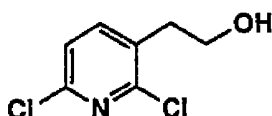


En oppløsning av cis- og trans-2,6-diklor-3-metoksyetylenylpyridiner (21,5 g) og 35% perklorisyre (100 ml) i eter (200 ml) ble omrørt ved romtemperatur i et døgn. Deretter ble reaksjonsoppløsningen gjort basisk ved tilsetning av en konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd, og etylacetat ble tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (15 g) som en blekgul olje (utbytte: 56%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.90(2H, s), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz),
9.81(1H, s).

Eksempel 259-3: Syntese av 2,6-diklor-3-hydroksyetylpýridin



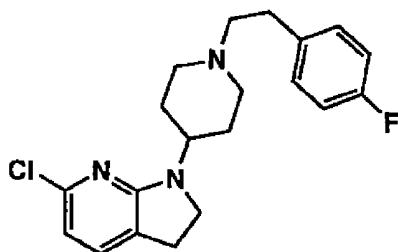
En oppløsning av cis- og trans-2,6-diklor-3-metoksyetylenylpyridiner (2,0 g) og 35% perklorisyre (10 ml) i eter (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i et døgn. Reaksjonsoppløsningen ble deretter gjort basisk ved tilsetning av en

konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd, og etylacetat ble tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble
 5 etanol (20 ml) og natriumborhydrid (0,076 g) tilsatt til resten og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og etylacetat og
 10 lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den oppnådde resten renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,3 g) som
 15 en blekgul olje (utbytte: 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.50(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.95(1H, q, $J=6\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Eksempel 259-4: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-azaindolin



Under isavkjøling ble metansulfonylchlorid (0,45 g) tilsatt dråpevis til en oppløsning av 2,6-diklor-3-hydroksyetylpyridin (0,65 g) i pyridin (10 ml) og den resulterende
 35 blandingen ble omrørt i 3 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter

avdampning av løsningsmiddelet ble 1-(4-fluorfenetyl)-4-aminopiperidin (0,75 g) og diklorbenzen (20 ml) tilsatt til resten, og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 180°C i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten rensset ved NH-silikagelkolonne-kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,43 g) som en fargeløs olje (utbytte: 35%).

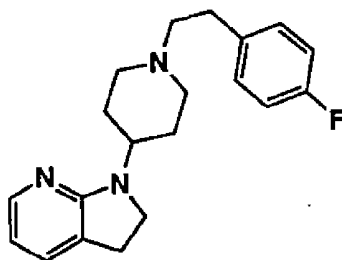
En porsjon av dette produktet ble omdannet til et hydroklorid på en vanlig måte til å gi den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver.
sm.p. (hydroklorid): 225°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.90(2H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.93(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.08(2H, m), 3.10-3.27(4H, m), 3.52(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.64(2H, m), 4.00-4.12(1H, m), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.34(2H, m).

FAB-masse: 360 (MH⁺).

Eksempel 260: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-azaindolin



2-klor-3-formylpyridin (1,5 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990,

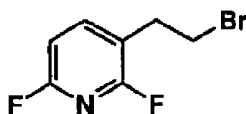
No. 9, s. 2409) ble behandlet som i eksempler 259-1, 259-3 og 259-4 til å gi hydrokloridet (0,21 g) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 4,9%).
sm.p. (hydroklorid): 223°C (spalting).

⁵ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.79-2.00(2H, m), 2.03-2.21(2H, m), 2.95-3.10(4H, m), 3.22-3.36(4H, m), 3.60-3.69(4H, m), 4.15-4.24(1H, m),
¹⁰ 6.51-6.60(1H, m), 7.12-7.20(2H, m), 7.29-7.37(3H, m), 7.67-7.73(1H, m).

FAB-masse: 326(MH+).

¹⁵ Eksempel 261-1: Syntese av 2,6-difluor-3-brometylpyridin

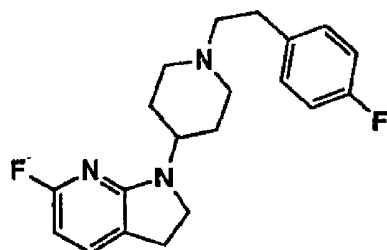


²⁰ Under isavkjøling ved trifenylfosfin (3,1 g) og N-bromsuccinimid (1,9 g) tilsatt til en oppløsning av 2,6-difluor-3-hydroksyetylpyridin (1,58 g) oppnådd som i eksempel 259-3 i metylenklorid (100 ml), og den resulterende blandingen ble
²⁵ omrørt i 2 timer. Etter konsentrering av den resulterende blandingen under redusert trykk ble resten renset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,6 g) som en fargeløs olje (utbytte: 73%).

³⁰ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 3.20(1H, t, J=6Hz), 3.59(2H, t, J=6Hz), 6.80-6.85(1H, m), 7.75-7.83(1H, m).

³⁵ Eksempel 261-2: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluor-7-azaindolin



En blanding av 2,6-difluor-3-brometylpyridin (0,3 g), 1-(4-fluorfenetyl)-4-aminopiperidin (0,3 g), trietylamin (0,27 g) og o-diklorbenzen (20 ml) ble oppvarmet ved 180°C i 2 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og etylacetat og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten rensert ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdanning til et hydroklorid på en vanlig måte til å gi hydrokloridet (0,14 g) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 30%).

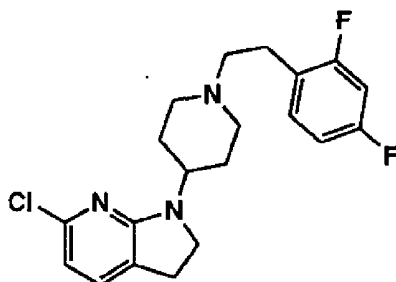
sm.p. (hydroklorid): 202 - 204°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.90(2H, m), 1.99-2.11(2H, m), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.00-3.19(4H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.51(2H, t, J=8Hz), 3.58-3.65(2H, m), 3.93-4.03(1H, m), 6.03(1H, d, J=8Hz), 7.14-7.21(2H, m), 7.29-7.35(3H, m).

FAB-masse: 344(MH+).

Eksempel 262: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-azaindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-klor-7-azaindolin (0,5 g) og 2,4-difluorfenetyl bromid (0,43 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (74 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et brunt pulver (utbytte: 7,8%).

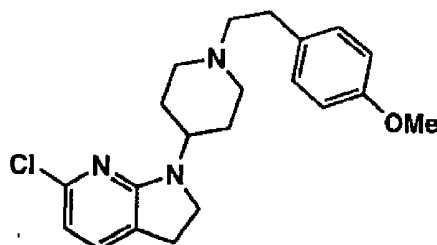
sm.p. (hydroklorid): 221°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.81-1.91(2H, m), 2.00-2.15(2H, m), 2.91(2H, t, J=8Hz), 3.03-3.39(6H, m), 3.53(2H, t, J=8Hz), 3.60-3.68(2H, m), 4.01-4.12(1H, m), 6.46(1H, d, J=8Hz), 7.08-7.17(1H, m), 7.21-7.31(2H, m), 7.40-7.48(1H, m).

FAB-masse: 378 (MH⁺).

Eksempel 263: Syntese av 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-azaindolin



1-(piperidin-4-yl)-6-klor-7-azaindolin (0,8 g) og 4-metoksyfenetyl bromid (0,72 g) ble behandlet som i eksempel 2 til å gi hydrokloridet (220 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult pulver (utbytte: 16%).

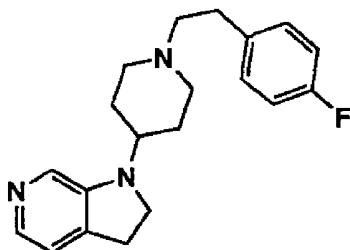
sm.p. (hydroklorid): 199°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.82-1.91(2H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.89-2.98(4H, m), 3.08-3.24(4H, m), 3.52(2H, t, J=8Hz), 3.56-3.64(2H, m), 4.00-4.10(1H, m), 6.44(1H, d, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=9Hz), 7.18(1H, d, J=9Hz), 7.22(1H, d, J=7Hz).

FAB-masse: 372 (MH⁺).

Eksempel 264: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-azaindolin



- 5
- 10 Under en hydrogenstrøm ble en blanding av 6-azaindolin (180 mg) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron, (1988, vol. 44, No. 10, s. 2977), 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon (530 mg), platinaoksyd (20 mg), eddiksyre (0,5 ml) og etanol (10 ml) katalytisk redusert ved
- 15 vanlig temperatur under atmosfærisk trykk. Etter omrøring av reaksjonsblandingen over natten ble katalysatoren frafiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble fortynnet med en mett vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og etylacetat og lagene
- 20 ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og den resulterende resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) etterfulgt av omdanning til et oksalat på en vanlig måte til å gi oksalatet
- 25 (35 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult pulver (utbytte: 5,2%).
sm.p. (oksalat): 196 - 198°C.

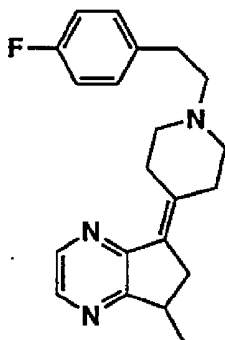
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

- 30 δ(ppm) 1.83-1.91(4H, m), 2.90-3.05(6H, m), 3.18-3.27(2H, m), 3.38(2H, t, J=8Hz), 3.51-3.60(2H, m), 3.69-3.79(1H, m), 7.10(1H, d, J=5Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.30-7.34(2H, m), 7.83(1H, d, J=5Hz), 7.86(1H, s).

35

FAB-masse: 326 (MH⁺).

Eksempel 265: Syntese av 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-7-metyl-5,6-dihydrocyklopentapyrazin



5-metyl-6,7-dihydro-5(H)-cyklopenta[B]pyrazin (2,82 g, CAS Registry No. 23747-48-0) ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml). Under en nitrogenstrøm ble en 1,6 M oppløsning (13,4 ml) av n-butyllitium i heksan tilsatt dråpevis til den resulterende oppløsningen under avkjøling til -55°C eller lavere. Etter omrøring i 5 min. ble en oppløsning av 1-(4-fluorfenetyl)-4-piperidon (3,72 g) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsatt dråpevis dertil ved den samme temperatur i løpet av 5 min. Etter omrøring i 5 min. fikk reaksjonsoppløsningen oppvarmes til romtemperatur og vann ble tilsatt dertil. Den ble deretter ekstrahert med etylacetat og det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten (6,5 g) rensed ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi en isomer A (1,48 g) og en annen isomer B (2,94 g) av 5-[4-hydroksy-1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metyl-5,6-dihydro-5H-cyklopentapyrazin, hver som en olje.

Isomer A:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 1.48-1.85(5H, m), 2.47-2.65(5H, m), 2.72-2.85(4H, m), 3.14-3.24(1H, m), 3.32-3.38(1H, m), 4.48(1H, s), 6.93-7.00(2H, m), 7.12-7.19(2H, m), 8.24(1H, dd, J=1.2, 2.8Hz), 8.36(1H, dd, J=1.2, 2.8Hz).

Isomer B:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.33(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.65-1.97(5H, m), 2.27-
2.86(9H, m), 3.25-3.36(1H, m), 3.38-3.44(1H, m), 4.11(1H, s),
5 6.93-7.01(2H, m), 7.12-7.20(2H, m), 8.27(1H, dd, $J=0.8, 2.8\text{Hz}$),
8.36(1H, dd, $J=0.8, 2.8\text{Hz}$).

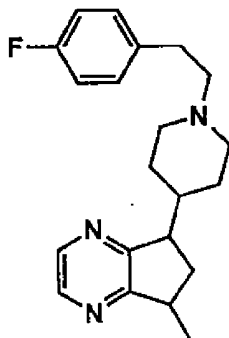
Den ovennevnte isomer A (1,48 g) ble oppløst i eddiksyre (10 ml). Deretter ble konsentrert svovelsyre (2,0 ml) til-
satt dertil under avkjøling i et vannbad og den resulterende
10 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reak-
sjonsoppløsningen ble gjort basisk med 10% kaliumkarbonat og
ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket
med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter
15 avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten
renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etyl-
acetat-system) til å gi den i overskriften angitte
forbindelse (680 mg) som en olje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

20 $\delta(\text{ppm})$ 1.38(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.12-2.40(1H, m), 2.45-
2.50(2H, m), 2.56-2.69(6H, m), 2.79-2.86(2H, m), 3.06-3.14(1H,
m), 3.20-3.30(1H, m), 3.33-3.39(1H, m), 6.94-7.00(2H, m),
25 7.15-7.19(2H, m), 8.18(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.36(1H, dd, $J=0.8,$
2.7Hz).

FAB-masse: 338 (MH $^+$).

30 Eksempel 266: Syntese av 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metyl-5,6-dihydro-5H-cyklopentapyrazin



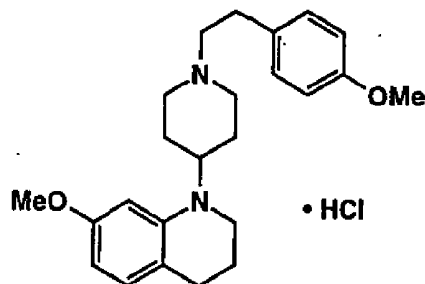
5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-7-metyl-5,6-dihydrocyklopentapyrazin (300 mg) ble oppløst i metanol (10 ml). Etter tilsetning av 5 dråper eddiksyre dertil ble den resulterende blandingen kraftig rystet i nærvær av en palladiumkatalysator under et hydrogengasstrykk på 4,2 kg/cm² i 13 timer. Etter frafiltrering av katalysatoren ble vann tilsatt til reaksjonsblandingen, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet til å gi den i overskriften angitte oljeaktige forbindelse (200 mg) som en blanding av stereoisomerer (omtrent 5 : 1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.34(d, J=7.2Hz) og 1.40(d, J=6.8Hz) 1:5 svarende til 3H totalt, 1.44-1.56(3H, m), 1.62-1.90(2H, m), 2.00-2.20(3H, m), 2.43-2.51(1H, m), 2.54-2.66(2H, m), 2.76-2.88(2H, m), 3.04-3.20(4H, m), 6.93-7.00(2H, m), 7.13-7.19(2H, m), 8.30(s) og 8.31(s) 5:1 svarende til 2H totalt.

FAB-masse: 340 (MH⁺).

Eksempel 267: Syntese av 1-{1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



En oppløsning av 1-(4-piperidiny1)-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin (250 mg), 2-(4-metoksyfenyl)etyl bromid (260 mg) og diisopropyletylamin (270 mg) i DMF (5 ml) ble oppvarmet ved 60°C i 12 timer under omrøring. Etter full-

førelse av reaksjonen ble reaksjonsoppløsningen avkjølt til romtemperatur og vann ble tilsatt dertil, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter
 5 avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende oppnådde rest rensset ved silikagelkolonnekromatografi (toluen/aceton-system) til å gi 1-{1-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin som en olje. Denne fri forbindelse ble oppløst i etylacetat og 8,5% HCl/etyl-
 10 acetat ble tilsatt dertil. Det resulterende hydroklorid ble rekrySTALLISERT fra etanol/eter til å gi den i overskriften angitte forbindelse (225 mg) (utbytte: 53%).
 sm.p.: 232 - 235°C.

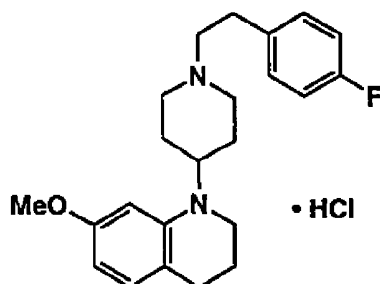
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

15 δ(ppm) 1.72-1.84(4H, m), 2.10-2.24(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.0Hz), 2.96-3.03(2H, m), 3.09(2H, t, J=5.6Hz), 3.11-3.21(4H, m), 3.58(2H, br-d), 3.66(3H, s), 3.71(3H, s), 3.90-4.00(1H, m),
 20 6.11(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.28(1H, d, J=2.4Hz), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.4Hz),
 10.68-10.81(1H, br-s).

25 MS: 381 (M+H)+.

Deretter ble prosedyren i henhold til eksempel 267 gjentatt til å gi produktene i henhold til eksempler 268 til 274.

30 Eksempel 268: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



(Utbytte: 75%).

sm.p.: 258°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

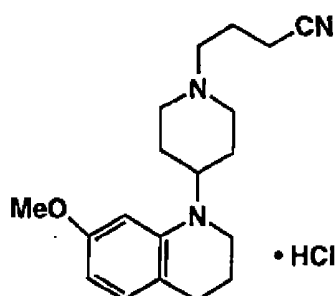
5 δ(ppm) 1.74-1.84(4H, m), 2.23(2H, qd, J=12, 2Hz), 2.569(2H, t, J=6.4Hz), 3.04-3.23(6H, m), 3.57(2H, d, J=11.6Hz), 3.66(3H, s), 3.93-4.03(1H, m), 6.14(1H, dd, J=8, 1.6Hz), 6.32(1H, d, J=1.6Hz), 6.79(1H, d, J=7.6Hz), 7.16(2H, t, J=9.2Hz), 7.32(2H, 10 dd, J=8.8, 5.6Hz), 11.05-11.20(1H, br-s).

MS: 369 (M+H)+.

15

Eksempel 269: 1-[1-(4-cyanopropyl)piperidin-4-yl]-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid

20



25

(Utbytte: 55%).

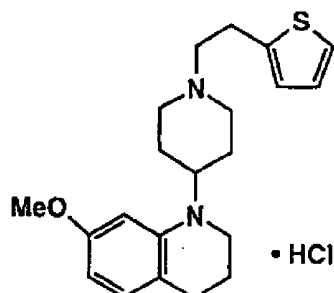
sm.p.: 180 - 183°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

30 δ(ppm) 1.71-1.82(4H, m), 1.97-2.12(2H, m), 2.15-2.28(2H, m), 2.56(2H, t, J=6.4Hz), 2.67(2H, t, J=7.2Hz), 2.99-3.18(6H, m), 3.51(2H, br-d, J=11.6Hz), 3.66(3H, s), 3.90-4.01(1H, m), 6.12(1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 6.29(1H, d, J=1.0Hz), 6.78(1H, d, 35 J=8.4Hz), 10.94-11.12(1H, br-s).

MS: 314 (M+H)+.

Eksempel 270: 1-{1-[2-(2-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



(Utbytte: 35%).

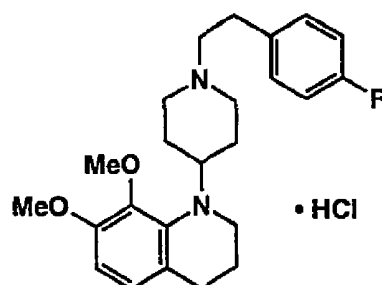
sm.p.: 232 - 235°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.73-1.84(4H, m), 2.16-2.29(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.4Hz), 3.10(2H, t, J=5.2Hz), 3.13-3.40(6H, m), 3.58(2H, br-d), 3.66(3H, s), 3.91-4.02(1H, m), 6.15(1H, br-d), 6.32(1H, br-s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.97(1H, d, J=1.6Hz), 6.99(1H, d, J=5.2Hz), 7.40(1H, dd, J=5.2, 1.6Hz), 11.21-11.33(1H, br-s).

MS: 357(M+H)+.

Eksempel 271: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7,8-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



(Utbytte: 82%).

sm.p.: 213 - 215°C.

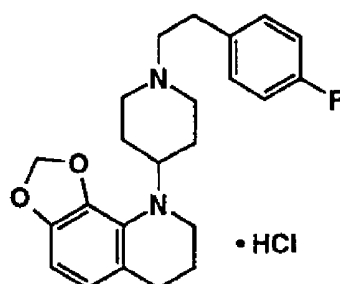
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.62-1.89(4H, m), 2.11-2.31(2H, m), 2.57-2.69(2H, m), 2.88-3.23(8H, m), 3.51-3.69(2H, m), 3.62(3H, s), 3.71(3H, s).

s), 6.40-6.62(1H, br-d), 6.63-6.75(1H, br-d), 7.15(2H, t, J=8.8Hz), 7.29(2H, dd, J=7.6, 5.2Hz), 10.50-10.77(1H, br-s).

MS: 399(M+H)+.

Eksempel 272: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7,8-metylendioksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



(Utbytte: 55%).

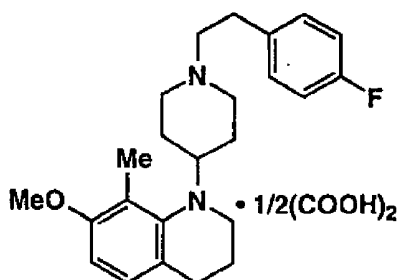
sm.p.: 225 - 227°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.71-1.83(4H, m), 2.24(2H, qd, J=12.4, 3.2Hz), 2.58(2H, t, J=6.0Hz), 2.92-3.10(6H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.58(2H, br-d), 4.14-4.23(1H, m), 5.83(2H, s), 6.23(1H, d, J=8.0Hz), 6.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.16(2H, t, J=8.8Hz), 7.29(2H, dd, J=8.8, 5.6Hz), 10.84-10.91(1H, m).

MS: 383(M+H)+.

Eksempel 273: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-oksalat



(Utbytte: 68%).

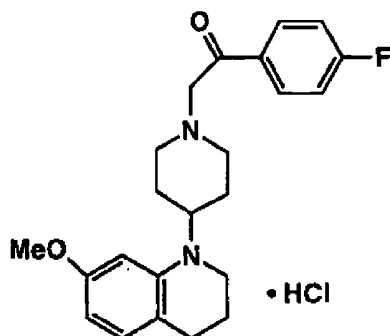
sm.p.: 176 - 178°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.66-1.75(4H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.02(3H, s),
2.58(2H, t, J=6.8Hz), 2.79-3.22(9H, m), 3.40-3.51(2H, m),
3.71(3H, s), 6.47(1H, d, J=8.4Hz), 6.76(1H, d, J=8.4Hz),
7.13(2H, t, J=8.8Hz), 7.29(2H, dd, J=11.2, 8.8Hz).

MS: 383(M+H)+.

Eksempel 274: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-oksoetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



(Utbytte: 60%).

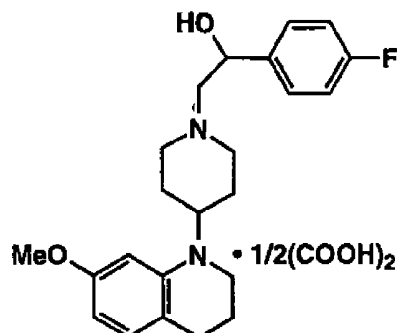
sm.p.: 153 -155°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.70-1.83(4H, m), 2.15-2.29(2H, m), 2.54(2H, t,
J=6.4Hz), 3.08(2H, t, J=6.0Hz), 3.17-3.32(2H, m), 3.56(2H, br-d,
J=12.0Hz), 3.62(3H, s), 3.92-4.03(1H, m), 4.98(2H, d, J=4.4Hz),
6.11(1H, dd, J=7.2, 1.0Hz), 6.32(1H, d, J=1.0Hz), 6.76(1H, d,
J=7.2Hz), 7.41(2H, t, J=8.8Hz), 8.04(2H, dd, J=8.8, 5.6Hz),
10.22-10.39(1H, m).

MS: 383(M+H)+.

Eksempel 275: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-hydroksyetyl]-piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-oksalat



Natriumborhydrid (73 mg) ble tilsatt ved 0°C til en

10 oppløsning av 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-oksoetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin (400 mg) i metanol (10 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1 time og deretter ved romtemperatur i 1 time. Etter fullføring av reaksjonen ble vann tilsatt til

15 reaksjonsoppløsningen, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Den resulterende resten ble renset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-hydroksyetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin som en olje. Dette produktet ble oppløst i

20 etanol og oksalsyre ble tilsatt dertil. Det resulterende presipitat av salt ble rekrySTALLISERT fra etanol/eter til å

— gi den i overskriften angitte forbindelse (280 mg) (utbytte: 68%).

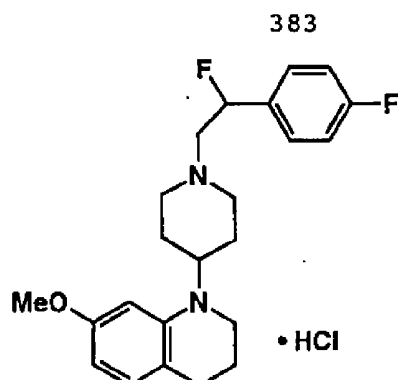
sm.p.: 170 - 172°C.

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.62-2.01(6H, m), 2.55(2H, t, J=6.4Hz), 2.58-2.90(4H, m), 3.09(2H, t, J=5.6Hz), 3.21-3.39(2H, m), 3.64(3H, s), 3.65-3.78(1H, m), 4.82-4.91(1H, m), 6.06(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.20(1H, d, J=2.4Hz), 6.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.17(2H, t, J=8.8Hz), 7.42(2H, dd, J=8.8, 6.0Hz).

MS: 385(M+H)+.

35 Eksempel 276: 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-fluoretyll]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-hydroklorid



En oppløsning av 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-hydroksyetyl]-
 10 piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin (250 mg)
 i metylenklorid (5 ml) ble avkjølt til -78°C og dietylami-
 nsvoveltrifluorid (DAST, 0,1 ml) ble tilsatt dertil. Deretter
 ble reaksjonsoppløsningen omrørt ved den samme temperatur i
 45 min. Etter fullføring av reaksjonen ble mettet natrium-
 15 bikarbonat tilsatt til reaksjonsoppløsningen, som deretter
 fikk oppvarmes til romtemperatur under omrøring. Reaksjons-
 oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat og det organiske
 laget ble tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av
 løsningsmiddelet ble den resulterende resten rensset ved
 20 silikagelkolonnekromatografi (heksan/heksan-system) til å gi
 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-fluoretyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin som en olje. Dette produktet ble
 oppløst i etylacetat. Etter tilsetning av saltsyre ble det
 resulterende salt rekrySTALLISERT fra etanol/eter til å gi
 25 den i overskriften angitte forbindelse (60 mg) (utbytte:
 24%).

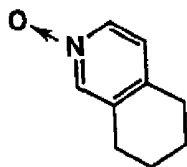
sm.p.: $227 - 229^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

30 δ (ppm) 1.72-1.88 (4H, m), 2.10-2.34 (2H, m), 2.57 (2H, t,
 $J=6.0\text{Hz}$), 3.11 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.17-3.80 (6H, m), 3.66 (3H, s),
 3.93-4.03 (1H, m), 6.13 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=5.0$,
 8.6Hz), 6.32 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31 (2H, t, $J=8.8$,
 35 6.0Hz), 7.53 (2H, dd, $J=8$, 5.6Hz), 11.46-11.72 (1H, m).

MS: 387 ($M+H$) $^{+}$.

Eksempel 283: Syntese av 5-{4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-
piperazin-1-yl}-5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-hydroklorid

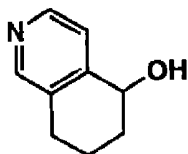
(283-1) 5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-2-oksyd

5

5,6,7,8-tetrahydroisokinolin (10 g) ble tilsatt til metylenklorid (100 ml) og en 10% vandig oppløsning (100 ml) av natriumkarbonat. Under kraftig omrøring ble en 70% oppløsning av m-klorperbenzosyre (20 g) i metylenklorid (100 ml) dryppet deri ved 0°C. Deretter ble reaksjonsoppløsningen ekstrahert med metylenklorid. Metylenkloridlaget ble vasket med saltoppløsning, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (7,50 g) som en fargeløs olje.

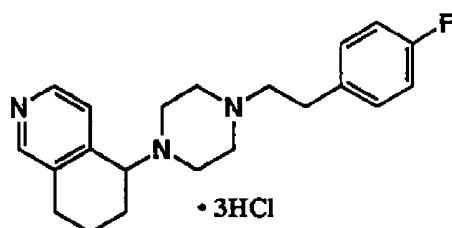
(283-2) 5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-5-ol

20



5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-2-oksyd (7,50 g) ble oppløst i eddiksyreanhydrid (30 ml). Etter reaksjon ved 120°C i 6 timer ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk. Deretter ble en 10% vandig oppløsning (30 ml) av saltsyre tilsatt til resten, etterfulgt av oppvarming ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt, gjort basisk med 5 N natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vann og tørket. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble den resulterende resten rensset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,90 g).

(283-3) 5-{4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperazin-1-yl}-5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-hydroklorid



5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-5-ol (1,90 g), metansulfonyl-
 klorid (1,48 g) og trietylamin (5,0 ml) ble reagert i THF
 10 (50 ml) ved 0°C i 6 timer. Reaksjonsoppløsningen ble delt
 mellom etylacetat og en mettet vandig oppløsning av natrium-
 bikarbonat. Etylacetatlaget ble vasket med vann, tørket og
 konsentrert under redusert trykk til å gi en blekgul olje.
 Dette produktet ble oppløst i DMF etterfulgt av tilsetning av
 15 4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperazin (2,0 g) og kaliumkarbonat
 (2,0 g). Etter reaksjon i 12 timer ble reaksjonsoppløsningen
 konsentrert under redusert trykk og den oppnådde resten ble
 rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metylenklorid/meta-
 nol-system) til å gi en blekgul olje (0,71 g). Deretter ble
 20 dette produktet omdannet til et hydroklorid på en vanlig måte
 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,52 g) som
 et hvitt pulver.

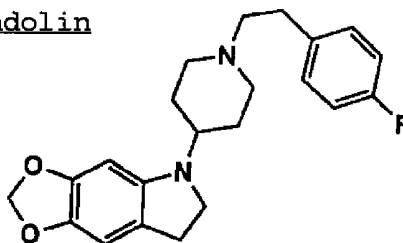
sm.p.: 174 - 176°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O):

25 δ(ppm) 1.77(2H, m), 1.99-2.16(2H, m), 2.87(2H, m), 3.03(4H,
 m), 3.38(4H, m), 4.19(1H, m), 7.05(2H, t, J=8.4Hz), 7.26(2H,
 dd, J=8.4, 7.2Hz), 8.28(1H, d, J=8.0Hz), 8.43(1H, d, J=8.0Hz),
 30 8.45(1H, s).

FAB-masse: 340 (MH⁺).

Eksempel 284: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-metylendioksyindolin



1-(4-fluorfenetyl)-4-(3,4-metylendioksyfenyl)aminopiperidin
(10 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i refe-
ranseeksempel 1 i JP-B 40-6347 ble behandlet som i eksempel
106 til å gi hydrokloridet (330 mg) av den i overskriften
angitte forbindelse som mørkerøde prismekrystaller

(utbytte: 2,8%).

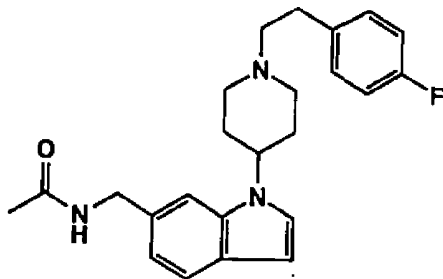
sm.p.: (hydroklorid): 229°C (spalting).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.80-2.09(4H, m), 2.72-2.85(2H, m), 2.99-3.19(4H,
m), 3.19-3.35(4H, m), 3.55-3.61(3H, m), 5.82(2H, s), 6.44(1H,
s), 6.71(1H, s), 7.12-7.20(2H, m), 7.29-7.38(2H, m).

FAB-masse: 369(MH+).

Eksempel 285: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin
(7,5 g) oppnådd i eksempel 133 ble oppløst i aceton (500 ml
ved 50°C. Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt
aktivt mangandioksyd (35,6 g) i porsjoner under omrøring.
Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet under tilbaketrekning
i 1,5 timer, deretter filtrert gjennom kiselgur og vasket med
aceton. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og
det resulterende blekgule faststoff ble rekrySTALLISERT fra
etylacetat til å gi den i overskriften angitte forbindelse
(4,2 g) som et hvitt pulver (utbytte: 56%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

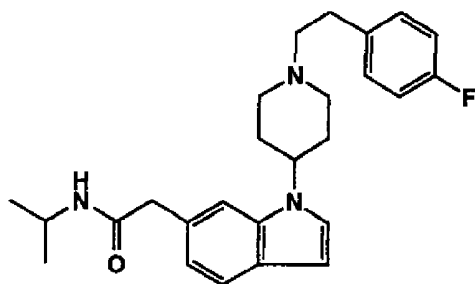
δ(ppm) 1.86(s, 3H), 1.88-2.04(m, 4H), 2.23(dt, J=11.2,
2.4Hz, 2H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.74-2.81(m, 2H), 3.09(br-d, 2H),

4.26-4.36(m, 1H), 4.33(d, J=5.6Hz, 2H), 6.41(d, J=3.2Hz, 1H),
 6.94(d, J=7.2Hz, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 7.26-7.33(m, 2H),
 7.41(br-s, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 8.26-8.32(m, 1H).

5 sm.p.: 127 - 128°C.

Masse: FAB+ 394 (M+H).

Eksempel 286: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-isopropylkarbamoylmetyl)indol



En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(
 (isopropylkarbamoylmetyl)indolin (1 g) oppnådd i eksempel 151
 20 og aktivt mangandioksyd (4 g) i 1,2-dikloretan (100 ml) ble
 oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 timer, deretter filtrert
 gjennom kiselgur og konsentrert under redusert trykk. Det
 resulterende blekgule faststoff ble rekrystallisert fra etyl-
 acetat til å gi den i overskriften angitte forbindelse
 25 (0,4 g) som et hvitt pulver (utbytte: 40%).

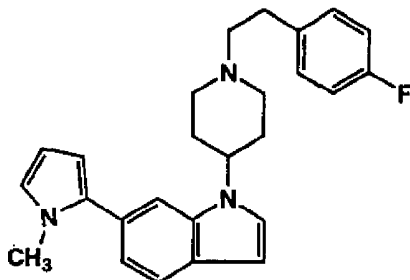
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.04(d, J=6.0Hz, 6H), 2.04-2.18(m, 4H), 2.25-
 2.40(m, 2H), 2.63-2.74(m, 2H), 2.80-2.91(m, 2H), 3.15-3.28(m,
 30 2H), 3.68(s, 2H), 4.02-4.12(m, 1H), 4.20-4.31(m, 1H), 5.20-
 5.32(m, 1H), 6.53(d, J=3Hz, 1H), 6.95-7.02(m, 3H), 7.18-7.21(m,
 2H), 7.26-7.28(m, 2H), 7.61(d, J=8Hz, 1H).

35 sm.p.: 146 - 148°C.

Masse: ESI 422 (M+).

Eksempel 287: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-metylpyrrol-2-yl)indol



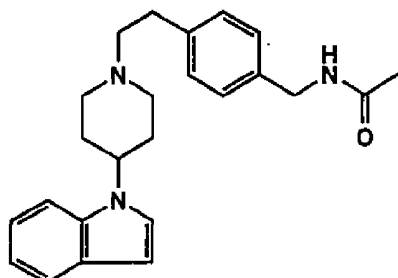
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindol (0,2 g) ble oppløst i toluen (2,50 ml). Deretter ble 1-metyl-2-tributylstannylpyrrol (1,44 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron Lett., 4407 (1986) med brun av 1-metylpyrrol og tributyltinnklorid tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 3 timer under nitrogenatmosfære. Etter tilsetning av etylacetat ble blandingen vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,115 g) som en gul olje (utbytte: 57,28%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.92-1.99(4H, m), 2.05-2.13(2H, m), 2.47-2.51(2H, m), 2.64-2.68(2H, m), 3.32(2H, br-d), 3.50(3H, s), 4.05-4.13(1H, m), 6.16-6.19(2H, m), 6.38(1H, d, J=3.6Hz), 6.57(1H, t, J=2.2Hz), 6.82(2H, t, J=8.6Hz), 6.98-7.03(3H, m), 7.11(1H, d, J=3.6Hz), 7.23(1H, s), 7.48(1H, d, J=8.8Hz).

ESI-masse: 402.

Eksempel 288: Syntese av 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)-piperidin-4-yl]indol



En suspensjon av 1-[1-(4-acetamidometylphenetyl)piperidin-4-yl]indolin (0,80 g) oppnådd i eksempel 36 og aktivt mangandioksyd (1,32 g) i kloroform (30 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 6 timer med kraftig omrøring. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og den oppnådde resten ble krystallisert fra en løsningsmiddelblanding av etylacetat med heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,64 g) som et hvitt pulver (utbytte: 80,4%).

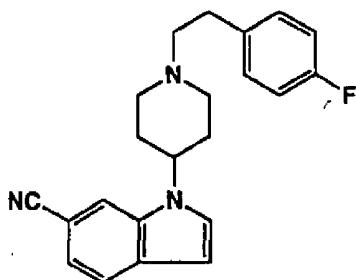
sm.p.: 133 - 134°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.02(3H, s), 2.06-2.35(5H, m), 2.64-2.73(2H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.15-3.25(2H, br-d), 4.22-4.32(1H, m), 4.41(2H, d, J=5.6Hz), 6.53(1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.13(1H, m), 7.18-7.26(5H, m), 7.38(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.0Hz).

FAB-masse: 376(MH⁺).

Eksempel 289: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindol



1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindolin (0,50 g) oppnådd i eksempel 124 og aktivt mangandioksyd (1,00 g) ble behandlet som i eksempel 288 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,42 g) som et hvitt pulver

5 (utbytte: 83,8%).

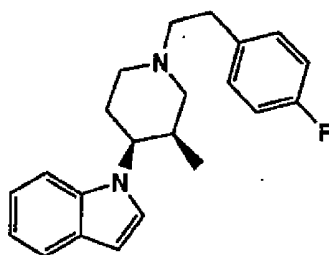
sm.p.: 131 - 132°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.06-2.16(3H, m), 2.25-2.34(2H, m), 2.64-2.70(2H, m), 2.79-2.87(2H, m), 3.16-3.24(2H, m), 4.21-4.31(1H, m), 4.41(2H, d, J=5.6Hz), 6.60(1H, d, J=3.2Hz), 6.97-7.03(2H, m), 7.16-7.22(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.44(1H, d, J=3.2Hz), 7.67(2H, d, J=8.0Hz), 7.73(1H, br-s).

FAB-masse: 378 (MH⁺).

Eksempel 290: Syntese av cis-1-[2-(4-fluorfenetyl)-3-metyl-
piperidin-4-yl]indol



cis-1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-metylpiperidin-4-yl]-indolin ble syntetisert på en lignende måte som i eksempel 79-4 ved å starte med indolin (560 mg), 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-3-metyl-4-piperidon (1,19 mg) og natriumtriacetoksyborhydrid (2,40 g). Som biprodukt i denne reaksjonen ble den i overskriften angitte forbindelse (30 mg) oppnådd som en hvit amorf substans (utbytte: 3%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

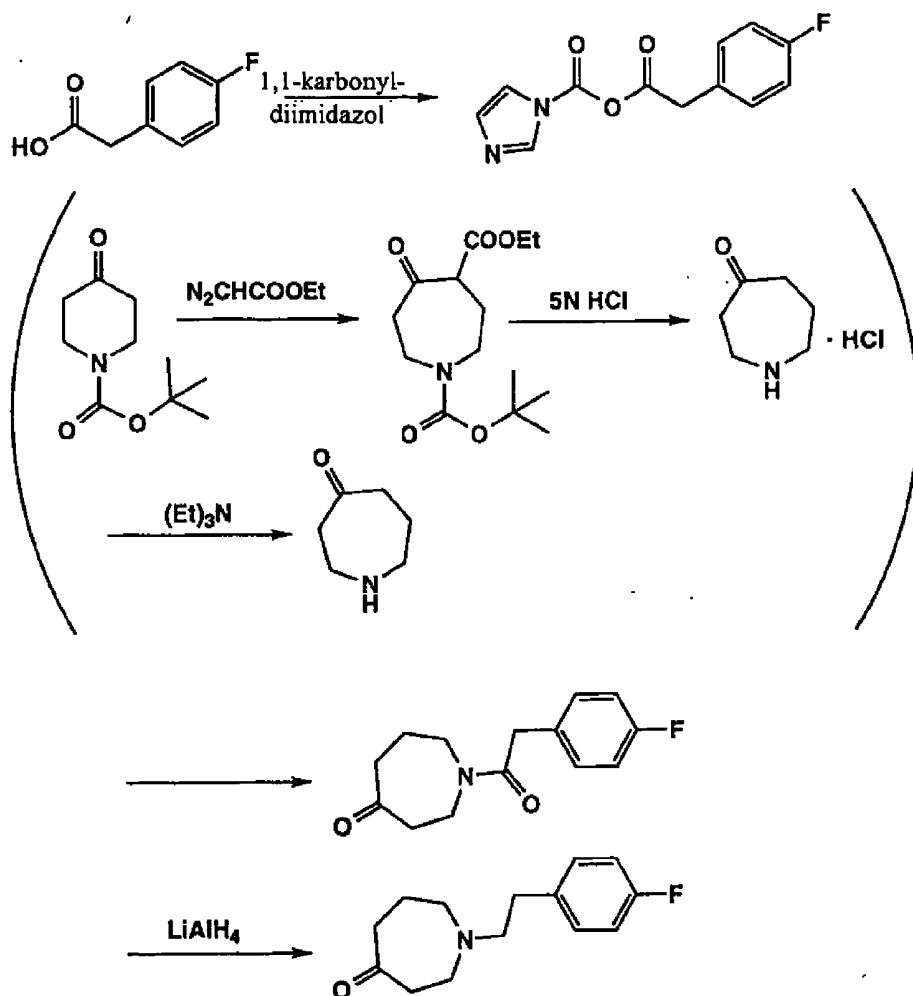
δ(ppm) 0.80(3H, d, J=6.5Hz), 1.88(1H, br-d), 2.26(1H, dt, J=12.0, 3.5Hz), 2.35-2.67(5H, m), 2.74-2.82(2H, m), 2.89(1H,

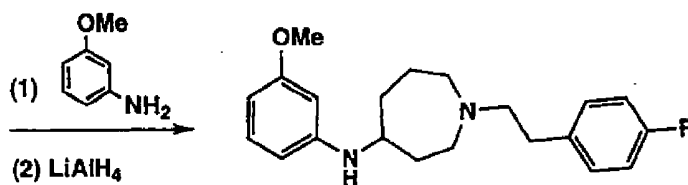
br-d), 3.14(1H, br-d), 4.46(1H, dt, $J=120.5$, 4.0Hz), 6.49(1H, d, $J=3.1$ Hz), 6.98(2H, br-t), 7.10(1H, br-d), 7.16-7.22(4H, m), 7.36(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.64(2H, d, $J=8.0$ Hz).

FAB-masse: 337(MH+).

Eksempel 291: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)homopiperidin-4-yl]-6-metoksyindolin

(291-1) 1-(4-fluorfenetyl)-4-(3-metoksyfenylamino)homopiperidin





4-fluorfenyleddiksyre (1,5 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (44 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt N,N-karbonyldiimidazol (1,6 g) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 4-

10 homopiperidon-hydroklorid (1,0 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i Synth. Commun., 1249 (1992) og trietylamin (1,2 ml) i rekkefølge tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 12 timer. Etter tilsetning av vann ble reaksjonsoppløsningen delt mellom vann og etyl-

15 acetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i tetrahydrofuran og litiumaluminiumhydrid ble tilsatt dertil under isavkjøling. Deretter ble den resulterende blandingen oppvarmet under

20 tilbakeløp og behandlet på en vanlig måte. Det resulterende produkt ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/-etylacetat-system) til å gi en brun olje.

Det ovennevnte produkt og m-anisidin (0,39 ml) ble behandlet

25 som i eksempel 1 til å gi en gul olje. Dette produktet ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml). Under isavkjøling ble litiumaluminiumhydrid (0,72 g) tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 timer. Under isavkjøling ble vann (0,72 ml), en 5 N vandig oppløs-

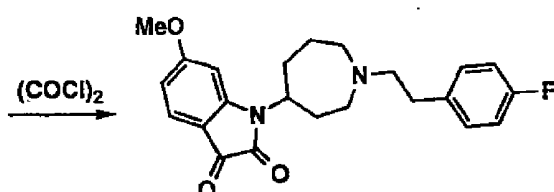
30 ning (0,72 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (2,2 ml) i rekkefølge tilsatt dertil og det resulterende faststoff ble frafiltrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og den oppnådde resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system) til å gi

35 den i overskriften angitte forbindelse (1,348 g) som en brun olje (utbytte: 44,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 1.62-1.79(5H, m), 1.95-2.04(1H, m), 2.59-2.67(2H, m), 2.70-2.85(6H, m), 3.66(1H, m), 3.76(3H, s), 4.02(1H, br-s), 6.00(1H, t, $J=2.4$ Hz), 6.12(1H, ddd, $J=0.8, 2.4, 8.0$ Hz), 6.23(1H, ddd, $J=0.8, 2.4, 8.0$ Hz), 6.98(2H, t, $J=8.8$ Hz), 7.05(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.16(2H, dd, $J=4.2, 8.8$ Hz).

(291-2) 1-(4-fluorfenetyl)-4-(6-metoksyisatin-1-yl)-homopiperidin

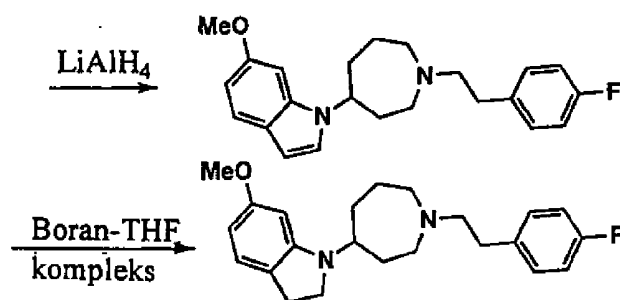


15 1-(4-fluorfenetyl)-4-(3-metoksyfenylamino)homopiperidin (1,148 g) ble behandlet i samsvar med metoden beskrevet i J. Prakt. Chem., 137 (1922) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,203 g) som en orange olje (utbytte: 90,6%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) 1.83-2.00(3H, m), 2.10(2H, m), 2.78(7H, br-s), 2.87(2H, br-s), 3.93(3H, s), 3.43(1H, m), 4.40(1H, br-s), 6.52(1H, s), 6.53(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.99(1H, t, $J=8.8$ Hz), 7.18(1H, dd, $J=5.6, 8.8$ Hz), 7.59(1H, d, $J=8.8$ Hz).

(291-3) 1-[1-(4-fluorfenetyl)homopiperidin-4-yl]-6-metoksy-indolin



1-(4-fluorfenetyl)-4-(6-metoksyisatin-1-yl)homopiperidin
(0,4 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (1,0 ml). Under
nitrogenatmosfære ble en 2,0 M oppløsning (4,0 ml) av boran-
tetrahydrofurankompleks i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis
5 dertil i et vannbad, etterfulgt av oppvarming under tilbake-
løp i 3 timer. Reaksjonsoppløsningen ble isavkjølt og vann
ble tilsatt dertil. Deretter ble reaksjonsoppløsningen delt
mellom vann og etylacetat og det organiske laget ble vasket
med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
10 konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i
pyridin (5,0 ml) og omrørt ved romtemperatur i 11 timer.
Etter tilsetning av vann ble reaksjonsoppløsningen delt
mellom vann og etylacetat. Det organiske laget ble vasket
med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
15 konsentrert under redusert trykk. Deretter ble den resulterende
resten rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi
(heksan/etylacetat-system) til å gi 1-(4-fluorfenetyl)-4-(6-
metoksyindol-1-yl)homopiperidin som en gul olje. Deretter
ble dette produktet behandlet som i fremstillingseksempel 64
20 til å gi den i overskriften frie forbindelse (0,095 g) som en
gul olje (utbytte: 27,2%).

Deretter ble dette produktet behandlet med oksalsyre på en
vanlig måte til å gi oksalatet av den i overskriften angitte
25 forbindelse som et hygroskopisk faststoff.

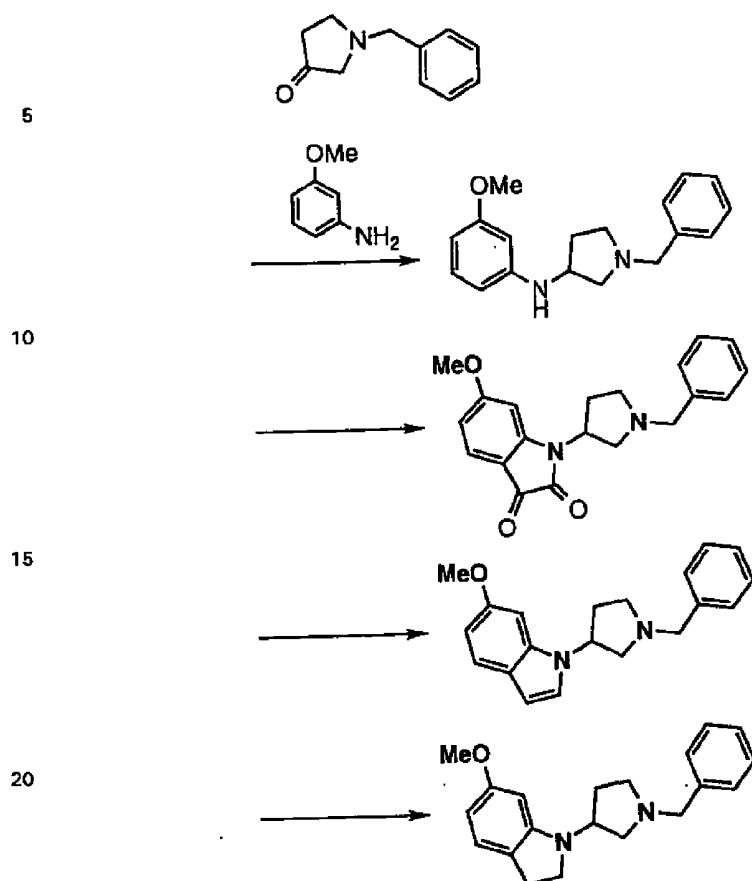
Fri forbindelse:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.61-1.99(6H, m), 2.66-2.90(10H, m), 3.38(2H, dt,
30 $J=1.6, 8.6\text{Hz}$), 3.63(1H, m), 3.76(3H, s), 6.00(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),
6.12(1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.97(2H, t,
 $J=8.4\text{Hz}$), 7.15(2H, dd, $J=5.6, 8.4\text{Hz}$).

35 ESI-masse: 369,1

Eksempel 292: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)pyrrolidin-3-yl]-6-metoksyindolin

(292-1) 1-benzyl-3-(6-metoksyindolin-1-yl)pyrrolidin

25 1-benzyl-3-pyrrolidon (10,0 g) og m-anisidin (0,39 ml) ble behandlet som i eksempel 1 til å gi en brun olje. Deretter ble dette produktet behandlet som i det ovennevnte (291-2) til å gi røde krystaller. Disse krystallene ble deretter behandlet som i det ovennevnte (291-3) til å gi den i

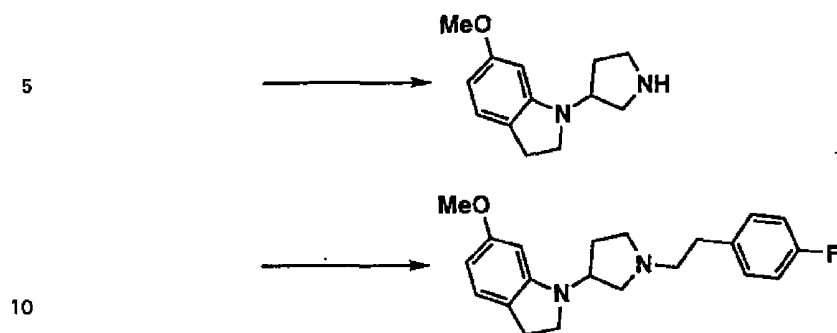
30 overskriften angitte forbindelse (2,301 g) som en blekgul olje (utbytte: 13,1%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 2.00(1H, br-s), 2.21(1H, br-s), 2.68-2.98(4H, br-s), 2.86(1H, t, J=8.0Hz), 3.42(1H, q, J=8.0Hz), 3.60-3.90(2H, br-s), 3.75(3H, s), 4.24(1H, br-s), 6.09(1H, d, J=2.4Hz), 6.16(1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.42(5H, m).

35

(292-2) 1-[1-(4-fluorfenetyl)pyrrolidin-3-yl]-6-metoksyindolin



1-benzyl-3-(6-metoksyindolin-1-yl)pyrrolidin (0,5 g) ble behandlet som i Tetrahedron Lett., 1567 (1977) til å gi en gul olje. Deretter ble dette produktet og 4-fluorfenetyl-bromid (0,15 g) behandlet som i eksempel 2 til å gi den i overskriften angitte forbindelse i fri form (2,301 g) som en blekgul olje (utbytte: 13,1%).

Deretter ble denne forbindelsen i fri form behandlet med oksalsyre i aceton på en vanlig måte til å gi oksalatet av den i overskriften angitte forbindelse som et hygroskopisk amorft faststoff.

Oksalat:

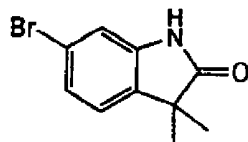
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 1.89(1H, m), 2.08(1H, m), 2.62-3.06(10H, m), 3.32(2H, t, J=8.2Hz), 3.65(3H, s), 4.30(1H, m), 6.10(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 6.15(1H, d, J=2.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.0Hz), 7.10(2H, t, J=8.4Hz), 7.27(2H, dd, J=5.4, 8.4Hz).

ESI-masse: 341,1.

Eksempel 293: Syntese av 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-bromindolin

(293-1) 3,3-dimetyl-6-bromindolin-2-on



5

En oppløsning (50 ml) av 6-bromindolin-2-on (3,18 g) i THF ble avkjølt til -78°C og 1,5 M litiumdiisopropylamid (20 ml) ble tilsatt dråpevis dertil, etterfulgt av omrøring i 15 min. Etter tilsetning av metyljodid (0,92 ml) ble reaksjons-

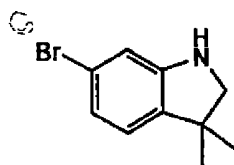
10 blandingen bragt til romtemperatur og omrørt i 1 time. Deretter ble reaksjonsoppløsningen avkjølt til -78°C igjen og 1,5 M litiumdiisopropylamid (10 ml) ble tilsatt dråpevis dertil, etterfulgt av omrøring i 15 min. Etter tilsetning av metyljodid (0,92 ml) ble reaksjonsoppløsningen bragt til rom-
15 temperatur under omrøring. Deretter ble en mettend vandig oppløsning av ammoniumklorid tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Resten ble vasket med heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (3,35 g) som et hvitt amorft faststoff
20 (utbytte: 93,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$ 1.38(6H, s), 7.05(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.096(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.169(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.41(1H, m).

25

(293-2) 3,3-dimetyl-6-bromindolin



30

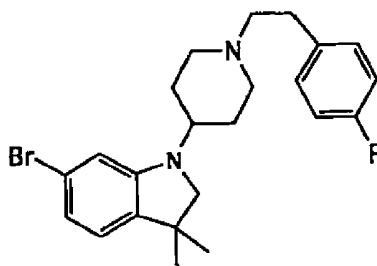
Et boran-dimetylsulfidkompleks (3 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning (80 ml) av 3,3-dimetyl-6-bromindolin-2-on (3,35 g) i toluen under omrøring ved 60°C . Deretter ble
35 reaksjonsblanding oppvarmet under tilbakeeløp i 3 timer. Under isavkjøling ble en 5 N vandig oppløsning (20 ml) av natriumhydroksyd tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Deretter ble reaksjonsblanding ekstrahert med etylacetat, vasket med

vann og saltoppløsning og tørket. Ekstraktet ble konsentrert under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte forbindelse (3,10 g) som en gul olje (utbytte: 98,3%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.28(6H, s), 3.35(2H, s), 6.83-6.91(3H, m).

(293-3) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin



3,3-dimetyl-6-bromindolin (3,10 g), 1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidon (2,81 g) og triacetoksyliert natriumborhydrid (5,70 g) ble behandlet som i eksempel 16 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (2,72 g) som et hvitt amorft faststoff (utbytte: 49,8%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ(ppm) 1.24(6H, s), 1.80(4H, br-s), 2.13-2.24(2H, m),

2.58-2.67(2H, m), 2.79-2.86(2H, m), 3.11-3.21(2H, m), 3.17(2H, s), 3.28-3.40(1H, m), 6.44(1H, s), 6.72(1H, d, J=8.0Hz),

6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.93-7.01(2H, m), 7.13-7.20(2H, m).

FAB-masse: 432(MH⁺).

Eksempel 294: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylmetyl)indol

En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylmetyl)indolin (0,41 g) oppnådd i eksempel 149 og aktivt mangandioksyd (0,40 g) i kloroform (30 ml) ble kraftig omrørt ved 50°C i 6 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble vasket med

kloroform. Etter konsentrering av filtratet under redusert trykk ble resten rekrystallisert fra kloroform/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,33 g) som hvite nåler (utbytte: 89,5%).

5 sm.p.: 159,6 - 160,1°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.02(3H,t,J=7.2Hz), 2.07-

2.13(4H,m), 2.25-2.32(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-

2.85(2H,m), 3.17-3.26(4H,m), 3.70(2H,s), 4.21-4.29(1H,m),

10 5.40(1H,br-t), 6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.95-7.01(3H,m), 7.17-

7.21(2H,m), 7.26-7.28(2H,m), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 408 (MH+).

15

Eksempel 295: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[N-(cyklopropylkarbamoyl)metyllindol

En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-

20 [(cyklopropylkarbamoyl)metyl]indolin (0,04 g) oppnådd i

eksempel 154 og aktivt mangandioksyd (0,04 g) i kloroform

(30 ml) ble kraftig omrørt ved 50°C i 10 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble

vasket med kloroform. Etter konsentrering av filtratet under

25 redusert trykk ble resten rekrystallisert fra kloroform/heks-

an til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,03 g)

som et hvitt pulver (utbytte: 81,9%).

sm.p.: 156,4 - 156,8°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 0.34-0.38(2H,m), 0.68-

30

0.73(2H,m), 2.06-2.14(4H,m), 2.25-2.32(2H,m), 2.62-

2.68(3H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d), 3.68(2H,s),

4.20-4.28(1H,m), 5.50(1H,br-s), 6.52(1H,d,J=3.2Hz),

35

6.93(1H,dd,J=1.4,8.2Hz), 6.97-7.01(2H,m), 7.17-7.20(2H,m),

7.25-7.27(2H,m), 7.60(1H,d,J=8.2Hz).

ESI-masse: 420 (MH+).

Eksempel 296: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[N-(isobutylkarbamoyl)metyl]indol

En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 5 [(isobutylkarbamoyl)metyl]indolin (0,07 g) oppnådd i eksempel
 152 og aktivt mangandioksyd (0,07 g) i kloroform (30 ml) ble
 kraftig omrørt ved 50°C over natten. Deretter ble reaksjons-
 blandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble vasket med
 kloroform. Etter konsentrering av filtratet under redusert
 10 trykk ble resten rekrySTALLISERT fra kloroform/heksan til å
 gi den i overskriften angitte forbindelse (0,05 g) som et
 hvitt pulver (utbytte: 70,0%).
 sm.p.: 131,8 - 132,2°C.

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 0.79(6H,d,J=6.8Hz), 1.61-
 1.71(1H,m), 2.07-2.13(4H,m), 2.24-2.31(2H,m), 2.64-
 2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.01(2H,t,J=6.4Hz),
 3.18(2H,br-d), 3.72(2H,s), 4.20-4.28(1H,m), 5.46(1H,br-t),
 20 6.53(1H,d,J=2.8Hz), 6.96-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m), 7.26-
 7.27(2H,m), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 436(MH+).

25 Eksempel 297: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propylkarbamoylmetyl)indol

En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(n-
 30 propylkarbamoyl)metyl]indolin (0,04 g) oppnådd i eksempel 150
 og aktivt mangandioksyd (0,08 g) i kloroform (30 ml) ble
 kraftig omrørt ved 50°C over natten. Deretter ble reaksjons-
 blandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble
 vasket med kloroform. Etter konsentrering av filtratet under
 35 redusert trykk ble resten rekrySTALLISERT fra kloroform/heksan
 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,03 g)
 som hvite nåler (utbytte: 84,6%).
 sm.p.: 131,1 - 131,9°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.81(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$),
1.41(2H, tq, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$), 2.07-2.12(4H, m), 2.25-2.31(2H, m),
2.64-2.68(2H, m), 2.81-2.85(2H, m), 3.71(2H, s), 4.20-
5 4.28(1H, m), 5.43(1H, br-t), 6.53(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.96-
7.01(3H, m), 7.17-7.21(2H, m), 7.25-7.27(2H, m),
7.61(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).
ESI-masse: 422 (MH+).

10

Eksempel 298: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(tetrametylenkarbamoylmetyl)indol-oksalat

En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
15 (tetrametylenkarbamoylmetyl)indolin (0,08 g) oppnådd i
eksempel 155 og aktivt mangandioksyd (0,07 g) i kloroform
(30 ml) ble kraftig omrørt ved 50°C over natten. Deretter
ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og resten
ble vasket med kloroform. Etter konsentrering av filtratet
20 under redusert trykk ble den fri forbindelse (0,06 g) av den
i overskriften angitte forbindelse oppnådd som en blekbrun
viskøs forbindelse (utbytte: 87,0%).

Deretter ble denne fri forbindelsen omdannet til et oksalat
25 på en vanlig måte, som deretter påny ble presipitert fra
metanol/dietyleter til å gi den i overskriften angitte
forbindelse som et fargeløst pulver.

Fri forbindelse:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.78-1.93(4H, m), 2.09(4H, br-s),
30 2.25-2.33(2H, m), 2.64-2.68(2H, m), 2.81-2.85(2H, m),
3.17(2H, br-d), 3.45-3.51(4H, m), 3.78(2H, s), 4.24-4.32(1H, m),
6.49(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.97-7.01(3H, m), 7.17-7.20(2H, m),
35 7.22(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.38(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

Oksalat:

sm.p.: $171,5 - 172,1^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.72-1.79(2H,m), 1.83-1.90(2H,m), 2.09-2.21(4H,m), 2.92-3.18(6H,m), 3.29(2H,t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.49(2H,t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.49-3.56(2H,m), 3.70(2H,s), 4.58(1H,br-s), 6.45(1H,d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.93(1H,dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$), 7.16-7.20(2H,m), 7.33-7.37(2H,m), 7.39-7.42(2H,m), 7.46(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$).
ESI-masse: 434(MH+).

10

Eksempel 299: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindol

En suspensjon av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindolin (0,05 g) oppnådd i eksempel 225 og aktivt mangandioksyd (0,10 g) i kloroform (30 ml) ble kraftig omrørt ved 50°C over natten. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble vasket med kloroform. Etter konsentrering av filtratet under redusert trykk ble resten rekrySTALLISERT fra kloroform/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,02 g) som et hvitt pulver (utbytte: 41,7%).
sm.p.: $156,9 - 157,8^\circ\text{C}$.

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.03-2.12(4H,m), 2.25-2.31(2H,m), 2.63-2.67(2H,m), 2.84-2.88(2H,m), 3.17(2H,br-d), 4.22-4.30(1H,m), 5.54(2H,br-s), 6.52(1H,dd, $J=0.8, 3.2\text{Hz}$), 6.88(1H,dt, $J=1.2, 8.6\text{Hz}$), 7.10(1H,ddd, $J=0.8, 7.0, 8.0\text{Hz}$), 7.13-7.22(2H,m), 7.24(1H,d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.38(1H,dd, $J=0.4, 8.4\text{Hz}$), 7.62-7.65(1H,m).

30

ESI-masse: 398(MH+).

35

Eksempel 300: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-hydroksyetyl)karbamoylmetylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
(0,20 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,104 g) og den resulterende
5 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempera-
tur i 15 min. Deretter ble etanolamin (320 ml) tilsatt
dertil og blandingen ble ytterligere omrørt over natten.
Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble
vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget
10 ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning
og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsnings-
middelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun
viskøs olje (0,15 g).

15 Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml) og mangandioksyd
(0,31 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende
blanding ved 50°C over natten ble mangandioksydet
fracfiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert
trykk. Deretter ble resten rekrySTALLISERT fra kloroform/n-
20 heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse
(0,13 g) som et blekgult pulver.

sm.p.: 140,0 - 141,2°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.08-2.21(4H,m), 2.28(2H,br-t),
25 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.19(2H,br-d), 3.35-
3.39(2H,m), 3.67(2H,t,J=5.0Hz), 3.74(2H,s), 4.19-4.28(1H,m),
5.90(1H,br-t), 6.51(1H,br-d), 6.96-7.02(3H,m), 7.17-
7.21(2H,m), 7.25(1H,d,J=3.2Hz), 7.31(1H,br-s),
30 7.61(1H,d,J=8.4Hz).

ESI-masse: 424 (MH⁺).

35 Eksempel 301: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-dimetylkarbamoylmetylindol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
(0,19 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-

formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,10 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble en 2 M oppløsning (2,50 ml) 5 dimetylammin i tetrahydrofuran tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over mag- 10 nesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,13 g).

Denne substansen ble oppløst i kloroform (30 ml) og mangandi- oksyd (0,28 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den 15 resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,14 g) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i 5 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk til å gi en fri forbindelse (0,15 g) av den i overskriften angitte 20 forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

sm.p.: 170,1 - 170,6°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.14-2.24(4H,m), 2.83(3H,s), 25 2.95-3.10(4H,m), 3.03(3H,s), 3.15(2H,br-s), 3.53(2H,br-d), 3.76(2H,s), 4.58(1H,br-s), 6.45(1H,d,J=3.2Hz), 6.91(1H,d,J=8.2Hz), 7.15-7.20(2H,m), 7.33-7.37(2H,m), 7.40(2H,br-s), 7.47(1H,d,J=8.2Hz).

30

ESI-masse: 408 (MH⁺).

Eksempel 302: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-hydroksypiperidin-1-yl)karbonylmetylindol

35

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (0,21 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende

blandingen ble omrørt i en nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 4-hydroksypiperidin (0,56 g) tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,18 g).

10

Denne resten (0,13 g) ble oppløst i kloroform (30 ml) og mangandioksyd (0,33 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C i 10 timer ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Deretter ble resten rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,16 g) som fargeløse glimmerflak.
sm.p.: 190,5 - 192,2°C (spalting).

15

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ(ppm) 1.22-1.50(2H,m), 1.62-

20

1.69(1H,m), 1.82-1.89(1H,m), 2.05-2.11(4H,m), 2.24-

2.31(2H,m), 2.63-2.67(2H,m), 2.80-2.84(2H,m), 3.15-

3.24(4H,m), 3.76-3.88(2H,m), 3.88(2H,s), 4.11-4.17(2H,m),

25

4.21-4.29(1H,m), 6.49(1H,d,J=3.6Hz), 6.95-7.01(3H,m), 7.17-

7.20(2H,m), 7.22(1H,d,J=3.6Hz), 7.30(1H,s), 7.56(1H,d,J=8.4Hz).

ESI-masse: 464(MH+).

30

Eksempel 303: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[bis(2-hydroksyetyl)]karbamoylmetylindol-oksalat

35

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (0,20 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,10 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble dietanolamin (0,56 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (1 ml) tilsatt dertil, og blandingen ble

ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under
5 redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,16 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml) og mangandioksyd (0,30 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble mangandioksydet
10 frafiltrert og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi en fri forbindelse (0,10 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en
15 blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.10(2H,br-d), 2.29(2H,br-q),
3.98-3.08(4H,m), 3.16-3.21(2H,m), 3.39(2H,br-t), 3.45-
20 3.58(8H,m), 3.83(2H,s), 4.57-4.65(1H,m), 6.45(1H,d,J=3.2Hz),
6.91(1H,d,J=8.0Hz), 7.17(2H,br-t), 7.33-7.37(2H,m),
7.40(2H,br-s), 7.47(1H,d,J=8.0Hz).

25 ESI-masse: 468 (MH⁺).

Eksempel 304: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-dihydroksypropan-2-yl)karbamoylmetylindol-oksalat

30 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (0,23 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimethylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 2-amino-1,3-propandiol (Serinol,
35 0,27 g) tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med

vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,20 g).

- 5 Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,27 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,19 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 6 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi en fri forbindelse (0,09 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.
- 10
- 15 sm.p.: 213,1 - 214,5°C (spalting).
¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 2.06-2.23(4H,m), 2.81-3.09(6H,m), 3.41-3.47(6H,m), 3.52(2H,s), 3.67-3.75(1H,m), 4.49-4.57(1H,m), 6.43(1H,d,J=3.2Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.17(2H,br-t), 7.32-7.36(2H,m), 7.41-7.46(3H,m), 7.72(1H,d,J=8.4Hz).
 ESI-masse: 454(MH+).
- 20

25 Eksempel 305: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindol

- 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble en mettet oppløsning (2 ml) av ammoniakk i metanol tilsatt dertil, og blandingen ble ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat.
- 30
- 35

Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,11 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 5 oksyd (0,24 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C i 4 timer ble ytterligere mangandioksyd (0,12 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring over natten. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble
 10 rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i over- skriften angitte forbindelse (0,08 g) som et blekgult pulver. sm.p.: 159,1 - 160,8°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.07-2.13(4H,m), 2.25-
 15 2.31(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d), 3.73(2H,s), 4.21-4.29(1H,m), 5.33(1H,br-s), 4.43(1H,br-s), 6.52(1H,dd,J=3.2Hz), 6.97-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m), 7.26(1H,d,J=3.2Hz), 7.29(1H,s), 7.62(1H,d,J=8.0Hz).
 20 ESI-masse: 380(MH⁺).

Eksempel 306: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(karbamoylmetyl)karbamoylmetyllindol-oksalat

25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetyllindolin (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g), og den resulterende
 30 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble en suspensjon av glycinamid-hydroklorid (0,31 g) og trietylamin (395 ml) i N,N-dimetylformamid (10 ml) tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det
 35 organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,10 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 oksyd (0,14 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den
 resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere
 mangandioksyd (0,10 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring
 5 i 3,5 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og
 løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten
 ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/-
 metanol-system) til å gi en fri forbindelse (0,06 g) av den i
 overskriften angitte forbindelse som en blekbrun amorf
 10 substans, som deretter ble omdannet til et oksalat på en
 vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 2.06-2.22(4H,m), 2.86-
 3.07(6H,m), 3.57(2H,s), 3.65(2H,d,J=5.6Hz), 4.56(1H,br-s),
 15 7.44(1H,d,J=2.8Hz), 6.96(1H,d,J=7.8Hz), 7.04(1H,br-s),
 7.17(1H,br-t), 7.33-7.36(3H,m), 7.41(1H,br-s),
 7.46(1H,d,J=7.8Hz), 7.50(1H,s), 8.13(1H,br-t).
 20 ESI-masse: 437(MH+).

Eksempel 307: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-dimetylaminoetyl)karbamoylmetylindol

25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende
 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempera-
 30 tur i 15 min. Deretter ble N,N-dimetyletylendiamin (310 ml)
 tilsatt dertil, og blandingen ble ytterligere omrørt over
 natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert
 trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det
 organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og
 35 saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble
 løsningsmiddelet avdestillert under redusert trykk til å gi
 en blekbrun viskøs olje (0,18 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 oksyd (0,24 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den
 resulterende blandingen ved 50°C i 9 timer ble ytterligere
 mangandioksyd (0,28 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring
 5 over natten. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og
 løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten
 ble rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i
 overskriften angitte forbindelse (0,12 g) som et blekbrunt
 pulver.

10 sm.p.: 111,8 - 112,9°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.07-2.14(4H,m), 2.13(6H,s),
 2.24-2.32(2H,m), 2.32(2H,t,J=6.0Hz), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-
 2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d), 3.28(2H,dt,J=6.0,6.0Hz),
 15 3.69(2H,s), 4.21-4.29(1H,m), 5.98(1H,br-t),
 6.51(1H,d,J=3.4Hz), 6.97-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m),
 7.24(1H,d,J=3.4Hz), 7.30(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

20 ESI-masse: 451(MH+).

Eksempel 308: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometylkarbamoylmetylindol-oksalat

25

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende
 30 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempera-
 tur i 15 min. Deretter ble aminoacetonnitril-hydroklorid
 (0,26 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (10 ml) tilsatt
 dertil. Etter ytterligere tilsetning av trietylamin (394 ml)
 ble den resulterende blandingen omrørt over natten. Etter
 35 avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann
 og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble
 separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og
 tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet

avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,17 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 5 oksyd (0,25 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C i 8 timer ble ytterligere mangandioksyd (0,28 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring over natten. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten
 10 ble rensset i rekkefølge ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) og NH-silikagelkolonnekromatografi (kloroform/etylacetat-system) til å gi en fri forbindelse (0,04 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et
 15 oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.04-2.21(4H,m), 2.77-
 3.06(6H,m), 3.41-3.46(2H,m), 3.58(2H,s), 4.13(2H,d,J=5.6Hz),
 4.53(1H,br-s), 6.45(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.6Hz),
 20 7.16(2H,br-t), 7.32-7.36(2H,m), 7.44(2H,br-s),
 7.48(1H,d,J=8.6Hz), 8.69(1H,br-t).

ESI-masse: 419(MH⁺).

25

Eksempel 309: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksyetyl)karbamoylmetylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 30 (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 2-metoksyetylamin (245 ml) til-
 35 satt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt i 4 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsnings-

middelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,19 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 5 oksyd (0,31 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,27 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 5 timer. Deretter ble mangandioksyd (0,19 g) videre tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt i
 10 ytterligere 1 time. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,13 g) som et farge-
 løst pulver.

15 sm.p.: 113,2 - 114,4°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.07-2.13(4H,m), 2.25-
 2.31(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d),
 3.26(3H,s), 3.39(4H,br-d), 3.71(2H,s), 4.21-4.29(1H,m),
 20 5.81(1H,br-s), 6.52(1H,d,J=3.4Hz), 6.96-7.01(3H,m), 7.17-
 7.21(2H,m), 7.26(1H,d,J=3.4Hz), 7.28(1H,s),
 7.60(1H,d,J=8.0Hz).

25

ESI-masse: 438 (MH⁺).

Eksempel 310: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-fluoretyl)karbamoylmetylindol

30

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende
 35 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempera-
 tur i 15 min. Deretter ble 2-fluoretylamin-hydroklorid
 (0,30 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml) tilsatt dertil.
 Etter ytterligere tilsetning av trietylamin (397 ml) ble
 blandingen omrørt i 4 timer. Etter avdampning av

løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under
5 redusert trykk til å gi blekbrune krystaller (0,19 g).

Disse krystallene ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,30 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere
10 mangandioksyd (0,26 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 5 timer. Deretter ble manganoksydet (0,19 g) videre tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten
15 ble rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,15 g) som et fargeløst pulver.

sm.p.: 163,3 - 163,8°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.13(4H,m), 2.25-
20 2.31(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d),
3.50(2H,ddt,J=4.8,28.0,4.8Hz), 3.74(2H,s), 4.21-4.29(1H,m),
4.43(2H,dt,J=47.2,4.8Hz), 5.80(1H,br-t), 6.53(1H,d,J=3.2Hz),
25 6.97-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m), 7.26-7.28(2H,m),
7.62(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 426 (MH⁺).

30

Eksempel 311: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(etylkarbamoyl)etyl]indol-oksalat

311-1) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(etoksykarbonyl)vinyl]indol
35

55% oljeaktig natriumhydrid (0,46 g) ble vasket med n-heksan og suspendert i tetrahydrofuran (1 ml), etterfulgt av omrøring under isavkjøling. Deretter ble etyldietylfosfono-

acetat (2,37 g) oppløst i tetrahydrofuran (7 ml) tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol (3,53 g) oppnådd i eksempel 130 oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) ble deretter tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 2 døgn. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (3,59 g) som gule krystaller.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.36(3H,t,J=7.2Hz), 2.08-2.14(4H,m), 2.26-2.33(2H,m), 2.65-2.69(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.20(2H,br-d), 4.28(2H,q,J=7.2Hz), 4.23-4.32(1H,m), 6.47(1H,d,J=16.0Hz), 6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.97-7.02(2H,m), 7.17-7.21(2H,m), 7.32(1H,d,J=3.2Hz), 7.34(1H,d,J=8.4Hz), 7.52(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.4Hz), 7.84(1H,d,J=16.0Hz).

311-2) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(etoksykarbonyl)etyl]indol

Det ovennevnte 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(etoksykarbonyl)vinyl]indol (1,89 g) ble oppløst i en blanding av etanol (40 ml) og etylacetat (20 ml). Deretter ble 10% Pd/C (0,10 g) tilsatt dertil og katalytisk reduksjon ble utført under atmosfærisk trykk over natten. Etter filtrering av katalysatoren ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,87 g) som en fargeløs viskøs olje.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 2.06-2.12(4H,m), 2.24-2.31(2H,m), 2.64-2.70(4H,m), 2.81-

2.85(2H,m), 3.08(2H,t,J=8.0Hz), 3.18(2H,br-d),
 4.14(2H,q,J=7.2Hz), 4.19-4.27(1H,m), 6.48(1H,d,J=3.2Hz),
 6.95-7.01(3H,m), 7.17-7.20(4H,m), 7.54(1H,d,J=8.0Hz).

5

311-3) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-karboksy-
 etyl)indol

Det ovennevnte 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-
 10 (etoksykarbonyl)etyl]indol (1,85 g) ble oppløst i metanol
 (25 ml). Deretter ble en 5 N vandig oppløsning (1,75 ml) av
 natriumhydroksyd tilsatt dertil og den resulterende
 blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etter
 fjerning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble resten
 15 nøytralisert med 5 N saltsyre og ekstrahert med etylacetat.
 Det organiske laget ble vasket i rekkefølge med vann og salt-
 oppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning
 av løsningsmiddelet under redusert trykk ble den i over-
 skriften angitte forbindelse (1,70 g) oppnådd som en blekbrun
 20 amorf substans.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.79-1.82(2H,m), 2.32-
 2.43(4H,m), 2.78-2.84(4H,m), 2.92-2.97(2H,m),
 3.13(2H,t,J=7.4Hz), 3.20(2H,br-d), 4.14-4.22(1H,m),
 25 6.40(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.03(3H,m), 7.05(1H,d,J=3.2Hz),
 7.16-7.20(2H,m), 7.33(1H,s), 7.49(1H,d,J=8.0Hz).

311-4) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-etyl-
 30 karbamoyl)etyl]indol-oksalat

Det ovennevnte 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-
 (karboksyetyl)indol (0,10 g) ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (2 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 35 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,05 g) og den resulterende
 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempe-
 ratur i 15 min. Deretter ble en 70% vandig oppløsning (106
 ml) av etylamin tilsatt dertil og blandingen ble omrørt over
 natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert

trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk og resten ble
 5 renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan-system) til å gi en fri forbindelse (0,05 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en fargeløs viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.05(2H,br-d), 2.13-
 10 2.22(2H,m), 2.39(2H,t,J=7.8Hz), 2.81(2H,br-t), 2.89-
 2.95(4H,m), 3.01-3.09(4H,m), 3.42(2H,br-d), 4.48-4.56(1H,m),
 6.41(1H,d,J=3.2Hz), 6.89(1H,d,J=8.0Hz), 7.16(2H,br-t),
 15 7.32-7.37(3H,m), 7.39(1H,d,J=3.2Hz), 7.43(1H,d,J=8.0Hz),
 7.82(1H,t,J=5.4Hz).

ESI-masse: 422(MH+).

20 Eksempel 312: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]karbamoylmetylindol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 25 (0,21 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 1-(2-aminoetyl)pyrrolidin
 30 (353 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i ytterligere 4,5 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under
 35 redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,19 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,17 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den

resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,17 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 7 timer. Deretter ble manganoksyd (0,17 g) videre tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 5 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk til å gi en fri forbindelse (0,19 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.78-1.82(4H,m),
1.95(2H,br-d), 2.06-2.16(2H,m), 2.41(2H,br-t), 2.70-
2.74(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 2.93-2.98(6H,m), 3.20(2H,br-d),
3.28-3.34(2H,m), 3.50(2H,s), 4.32-4.40(1H,m),
6.40(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=9.2Hz), 7.12(2H,br-t),
7.28-7.32(2H,m), 7.42-7.45(3H,m), 8.30(1H,br-t).

ESI-masse: 477 (MH+).

Eksempel 313: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(morfolin-4-yl)etyl]karbamoylmetylindol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (0,22 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 4-(2-aminoetyl)morfolin (379 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,19 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 oksyd (0,17 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den
 resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere
 mangandioksyd (0,17 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring
 5 i 8 timer. Deretter ble manganoksyd (0,17 g) videre tilsatt
 og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 3
 timer. Deretter ble mangandioksyd (0,08 g) videre tilsatt og
 blandingen ble omrørt i 1,5 timer. Deretter ble mangandi-
 oksyd (0,08 g) videre tilsatt og blandingen ble omrørt i
 10 ytterligere 5 timer. Mangandioksydet ble så frafiltrert og
 løsningsmiddelet ble avdestillert under redusert trykk til å
 gi en fri forbindelse (0,20 g) av den i overskriften angitte
 forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble
 omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

15 ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.04(2H,br-d), 2.17-
 2.27(4H,m), 2.40-2.44(6H,m), 2.79(2H,br-t), 2.91-2.95(2H,m),
 2.98-3.03(2H,m), 3.19(2H,br-q), 3.42(2H,br-d), 3.50(2H,s),
 20 3.53(4H,br-t), 4.47-4.55(1H,m), 6.43(1H,d,J=3.2Hz),
 6.96(1H,dd,J=0.8,8.0Hz), 7.13-7.18(2H,m), 7.32-7.35(2H,m),
 7.42(1H,d,J=3.2Hz), 7.45-7.47(2H,m), 7.93(1H,t,J=5.6Hz).
 25 ESI-masse: 493 (MH+).

Eksempel 314: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyridin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol

30 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,21 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende
 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempera-
 35 tur i 15 min. Deretter ble 4-aminometylpyridin (283 ml)
 tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i ytterligere 6
 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert
 trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det
 organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og

saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,20 g).

- 5 Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 oksyd (0,37 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den
 resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere
 mangandioksyd (0,18 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring
 i 3 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og
 10 løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk til å gi
 den i overskriften angitte forbindelse (0,16 g) som et
 blekgult amorft faststoff.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.07-2.16(4H,m), 2.24-
 15 2.31(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d),
 3.81(2H,s), 4.19-4.27(1H,m), 4.39(2H,d,J=6.0Hz),
 5.89(1H,t,J=6.0Hz), 6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.97-7.01(3H,m),
 7.06(2H,d,J=5.8Hz), 7.17-7.20(2H,m), 7.27(1H,d,J=3.2Hz),
 20 7.29(1H,s), 7.63(1H,d,J=8.0Hz), 8.48(2H,d,J=5.8Hz).

ESI-masse: 471 (MH⁺).

25 Eksempel 315: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(pyridin-2-yl)etyl]karbamoylmetylindol-oksalat

- 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,23 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 30 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende
 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempera-
 tur i 15 min. Deretter ble 2-(2-aminoetyl)pyridin (352 ml)
 tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i ytterligere 6
 35 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert
 trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det
 organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og
 saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble

løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,23 g).

Denne resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandi-
 5 oksyd (0,42 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,21 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 7,5 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk til å gi
 10 en fri forbindelse (0,23 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.08(2H,br-d), 2.23-2.34(2H,m),
 15 2.06(2H,t,J=7.2Hz), 2.93-3.00(4H,m), 3.11-3.15(2H,m),
 3.41(2H,br-q), 3.48(2H,s), 3.52(2H,br-d), 4.54-4.62(1H,m),
 6.44(1H,d,J=3.0Hz), 6.91(1H,d,J=9.2Hz), 7.15-7.20(4H,m),
 7.33-7.36(2H,m), 7.42(1H,d,J=3.0Hz), 7.44-7.46(2H,m),
 20 7.61(1H,dt,J=2.0,8.6Hz), 8.07(1H,t,J=5.6Hz), 8.44(1H,br-d).

ESI-masse: 485(MH+).

25 Eksempel 316: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoylmetylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,29 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 30 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,15 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble en 40% vandig oppløsning (662 ml) av metylamin tilsatt dertil og blandingen ble omrørt over
 35 natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble

løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi blekbrune krystaller (0,22 g).

Disse krystallene ble oppløst i kloroform (30 ml), og
 5 mangandioksyd (0,49 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,24 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 2 timer. Deretter ble mangandioksyd (0,19 g) videre tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i 2
 10 timer. Mangandioksydet ble så frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rekrystallisert fra kloroform/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,18 g) som et blekbrunt pulver.
 sm.p.: 149,4 - 150,5°C.

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.13(4H,m), 2.25-2.31(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.73(3H,d,J=4.8Hz), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d), 3.72(2H,s), 4.20-4.28(1H,m),
 20 5.40(1H,br-s), 6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.95-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m), 7.26-7.27(2H,m), 7.61(1H,d,J=7.6Hz).

ESI-masse: 394(MH+).

25 Eksempel 317: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksyppyridin-5-yl)karbonylindol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(2-metoksyppyridin-5-yl)hydroksymetyl]indolin (0,16 g) oppnådd i eksempel 189 ble
 30 oppløst i kloroform (30 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt mangandioksyd (0,30 g) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 50°C over natten. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rensset ved
 35 silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/n-heksan-system) til å gi en fri forbindelse (0,07 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 2.04-2.11(2H,m), 2.16-
 2.25(2H,m), 2.75(2H,br-t), 2.89-2.97(4H,m), 3.98(3H,s),
 4.68-4.76(1H,m), 6.65(1H,d,J=3.2Hz), 7.00(1H,d,J=8.8Hz),
 5 7.15(2H,br-t), 7.31-7.34(2H,m), 7.44(1H,d,J=8.4Hz),
 7.70(1H,d,J=8.4Hz), 7.80(1H,d,J=3.2Hz), 8.07(1H,s),
 8.11(1H,dd,J=2.4,8.8Hz), 8.60(1H,d,J=2.4Hz).
 ESI-masse: 458 (MH+).

10 Eksempel 318: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(2-metoksy-pyridin-5-yl)hydroksymetyl]indol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksy-pyridin-5-ylkarbonyl)indol (0,07 g) oppnådd i eksempel 317 ble oppløst
 15 i metanol (10 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt natriumborhydrid i porsjoner. Etter at det er bekreftet ved hjelp av tynnsjikt-skromatografi at utgangsforbindelsen er borte, ble løsningsmiddelet avdampet under
 20 redusert trykk. Deretter ble vann tilsatt til resten, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Det organiske laget ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en fri forbindelse
 25 (0,11 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en fargeløs viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 2.03-2.08(2H,m), 2.13-
 30 2.21(2H,m), 2.75-3.00(6H,m), 3.40(2H,br-d), 3.80(2H,s),
 4.52-4.60(1H,m), 6.42(1H,d,J=3.2Hz), 6.72(1H,d,J=8.6Hz),
 6.96(1H,d,J=8.6Hz), 7.16(2H,br-t), 7.32-7.35(2H,m), 7.44-
 7.46(2H,m), 7.62(1H,dd,J=2.2,8.6Hz), 7.65(1H,s),
 35 8.19(1H,d,J=2.2Hz).

ESI-masse: 460 (MH+).

Eksempel 319: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksypropyl)indol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,10 g)
 5 oppnådd i eksempel 130 ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml)
 og omrørt under isavkjøling. Til den resulterende oppløs-
 ningen ble det tilsatt en 1,0 M oppløsning (0,5 ml) av etyl-
 magnesiumbromid i tetrahydrofuran og den resulterende
 blandingen ble omrørt i 25 min. Deretter ble en 1,0 M opp-
 10 løsning (0,5 ml) av etylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran
 videre tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble
 omrørt i ytterligere 15 min. Til reaksjonsblandingens ble det
 i rekkefølge tilsatt en mettet vandig oppløsning av ammonium-
 klorid, vann og etylacetat. Det organiske laget ble
 15 separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og
 tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet
 avdampet under redusert trykk til å gi en fri forbindelse
 (0,10 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en
 blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et
 20 oksalat på en vanlig måte.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) : δ (ppm) 0.85(3H,t,J=7.4Hz), 1.62-
 1.75(2H,m), 2.08(2H,br-d), 2.19-2.29(2H,m), 2.93-2.99(4H,m),
 3.08-3.12(2H,m), 3.49(2H,br-d), 4.54(1H,t,J=6.4Hz), 4.59-
 25 4.65(1H,m), 6.43(1H,d,J=3.0Hz), 7.00(1H,d,J=8.0Hz),
 7.17(2H,br-t), 7.33-7.36(2H,m), 7.41(1H,d,J=3.0Hz),
 7.47(1H,d,J=8.0Hz), 7.49(1H,s).

30 ESI-masse: 381(MH+).

Eksempel 320: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-1-metyletyl)indolin

35 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-1-
 metyletyl)indolin (0,1 g) oppnådd i eksempel 139 og aktivert
 mangandioksyd (0,5 g) ble behandlet som i eksempel 288 til å

gi den i overskriften angitte forbindelse (0,07 g) som en blekgul olje (utbytte: 70,3%).

5 Dette produktet ble deretter omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

Oksalat:

sm.p.: 97 - 99°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.49(6H,s), 2.04-2.15(2H,m),
10 2.16-2.30(2H,m), 2.92-3.06(4H,m), 3.08-3.19(2H,m), 3.47-
3.56(2H,m), 4.58-4.68(1H,m), 6.42(1H,d,J=3.2Hz),
7.13(1H,dd,J=8.4,1.2Hz), 7.13-7.21(2H,m), 7.32-7.37(2H,m),
7.40(1H,d,J=3.2Hz), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 7.63(2H,br-s).

15

FAB-masse: 381(MH+).

Eksempel 321: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hydroksypropyl)indol

20

En oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol (0,20 g oppnådd i eksempel 130 i tetrahydrofuran (2 ml) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning som er fremstilt ved tilsetning av trietylfosfonoacetat (0,14 g) til en suspensjon av natriumhydrid (0,03 g) i tetrahydrofuran (5 ml). Etter 1 time ble en mettend vandig oppløsning (10 ml) av ammoniumklorid tilsatt dertil og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over
30 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i etanol (10 ml) og deretter hydrogenert i nærvær av 10% palladium-karbon (0,05 g) ved vanlig temperatur under atmosfærisk trykk. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen filtrert og filtratet ble konsentrert.
35 Resten ble oppløst i tetrahydrofuran (3 ml) og den resulterende oppløsningen ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,03 g) i tetrahydrofuran (5 ml). Etter omrøring av reaksjonsblandingen ved romtemperatur i 1 time ble vann (0,03 ml), 5 N natriumhydroksyd (0,09 ml) og

ytterligere vann (0,03 ml) tilsatt dertil i denne rekkefølge. Det resulterende presipitat ble frafiltrert. Etter vasking med etylacetat ble filtratet konsentrert. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (diklormetan/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,05 g) som et blekgult pulver (utbytte: 23%).
sm.p.: 131 - 133°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.90-2.05(4H,m), 2.20-2.29(2H,m), 2.55-2.62(2H,m), 2.74-2.81(2H,m), 2.81(3H,s), 3.06-3.13(2H,m), 4.25(2H,d, J=6.4Hz), 4.26-4.38(1H,m), 6.42(1H,d, J=3.2Hz), 7.02(1H,dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.08-7.14(2H,m), 7.27-7.33(2H,m), 7.47-7.53(3H,m).
ESI-masse: 381(MH+).

Eksempel 322: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonamidometylindol

322-1) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol

En suspensjon av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (3,60 g) oppnådd i eksempel 130 og aktivert mangandioksyd (15,0 g) i kloroform (100 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 6 timer under kraftig omrøring. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og resten ble vasket med kloroform. Etter konsentrering av filtratet under redusert trykk ble resten rekrySTALLISERT fra etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (2,45 g) som et gult pulver (utbytte: 68,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.09-2.42(6H,m), 2.67-2.75(2H,m), 2.83-2.91(2H,m), 3.19-3.28(2H,br-d), 4.35-4.45(1H,m), 6.61(1H,d, J=3.2Hz), 6.95-7.05(2H,m), 7.16-7.23(2H,m), 7.48(1H,d, J=3.2Hz), 7.62(1H,dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.72(1H,d, J=8.0Hz), 7.98(1H,s), 10.07(1H,s).

322-2) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(hydroksy-
iminometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol (3,78 g),
5 hydroksylamin-hydroklorid (0,90 g) og vannfritt natriumacetat
(1,06 g) ble omrørt i etanol (60 ml) ved romtemperatur i 2
timer. Deretter ble den flytende reaksjonsblandingen konsen-
trert, og resten ble delt mellom etylacetat (150 ml) og en
1 N vandig oppløsning (30 ml) av natriumhydroksyd. Etyl-
10 acetatlaget ble vasket i rekkefølge med vann og saltopp-
løsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under
redusert trykk. Resten ble krystallisert fra eter/heksan og
krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med heksan og
tørket til å gi den i overskriften angitte forbindelse
15 (3,60 g) som et blekgult pulver (utbytte: 91,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 2.03-3.7(6H,m), 2.61-2.74(2H,m),
2.81-2.91(2H,m), 3.15-3.27(2H,m), 4.20-4.32(1H,m),
6.51(0.5H,d,J=3.2Hz), 6.68(0.5H,d,J=3.2Hz), 6.95-7.02(2H,m),
20 7.14-7.22(2H,m), 7.31(0.5H,d,J=3.2Hz),
7.32(0.5H,dd,J=8.0,1.2Hz), 7.38(0.5H,dd,J=8.0,1.2Hz),
7.45(0.5H,d,J=3.2Hz), 7.58-7.63(1H,m), 7.66(0.5H,d,J=8.0Hz),
25 7.74(0.5H,br-s), 8.32(0.5H,s).

322-3) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol

Til en suspensjon, under isavkjøling og omrøring, av
30 aluminiumlitiumhydrid (1,0 g) i tetrahydrofuran (100 ml) ble
det tilsatt dråpevis ved romtemperatur en oppløsning av 1-[1-
(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylindol
(3,60 g) i tetrahydrofuran (50 ml), og den resulterende
blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 3 timer. Etter
35 avkjøling med isvann ble vann (1 ml), 1 5 N vandig oppløsning
(3 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (1 ml) for-
siktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen i denne
rekkefølge, etterfulgt av kraftig omrøring. Det resulterende
presipitat ble frafiltrert og filtratet ble konsentrert under

reduisert trykk. Deretter ble resten rensset ved NH-silikagel-kolonnekromatografi (etylacetat) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (2,56 g) som et blekgult pulver (utbytte: 73,9%).

⁵ ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.86-2.18(4H,m), 2.22-2.32(2H,m), 2.61-2.70(2H,m), 2.78-2.87(2H,m), 3.10-3.18(2H,m), 4.05(2H,d,J=4.2Hz), 4.20-4.28(1H,m),
 10 6.46(1H,d,J=3.2Hz), 6.95-7.03(2H,m), 7.05(1H,dd,J=8.4,1.6Hz), 7.14-7.19(2H,m), 7.21(1H,d,J=3.2Hz), 7.50-7.53(1H,m), 7.53(1H,d,J=8.4Hz).

15 322-4) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metan-sulfonamidometylindol

Til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (0,12 g) oppnådd i det ovennevnte eksempel
 20 og trietylamin (0,5 g) i etylacetat (15 ml) ble det under isavkjøling dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (0,08 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter tilsetning av en 1 N vandig oppløsning (2 ml) av natriumhydroksyd og vann (15 ml) ble reaksjonsblandingen
 25 ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra eter/heksan og krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med heksan og tørket til å gi den i over-
 30 skriften angitte forbindelse (0,11 g) som et hvitt pulver (utbytte: 75%).

sm.p.: 121 - 122°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.90-2.05(4H,m), 2.20-2.29(2H,m), 2.55-2.62(2H,m), 2.74-2.81(2H,m), 2.81(3H,s),
 35 3.06-3.13(2H,m), 4.25(2H,d,J=6.4Hz), 4.26-4.38(1H,m), 6.42(1H,d,J=3.2Hz), 7.02(1H,dd,J=8.0,1.2Hz), 7.08-7.14(2H,m), 7.27-7.33(2H,m), 7.47-7.53(3H,m).

ESI-masse: 430 (MH+).

Eksempel 323: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isopropylsulfonamidometylindol

5

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin
(0,20 g), trietylamin (0,3 ml) og isopropylsulfonylklorid
(0,1 ml) ble behandlet som i eksempel (322-4) til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (0,06 g) som et hvitt pulver
10 (utbytte: 23%).

sm.p.: 90 - 92°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.38(6H,d,J=7.2Hz), 2.05-

2.18(4H,m), 2.22-2.36(2H,m), 2.60-2.75(2H,m), 2.79-

15 2.90(2H,m), 3.05-3.25(3H,m), 4.20-4.35(1H,m), 4.35-

4.50(3H,m), 6.52(1H,d,J=3.2Hz), 6.99(2H,t,J=8.8Hz),

7.05(1H,d,J=8.0Hz), 7.19(2H,dd,J=5.4,8.8Hz),

20 7.27(1H,d,J=3.2Hz), 7.38(1H,s), 7.60(1H,d,J=8.0Hz).

MS m/e: 458 (MH+).

Eksempel 324: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-n-propylsulfonamidometylindol

25

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin
(0,25 g), trietylamin (0,4 ml) og n-propylsulfonylklorid
(0,3 ml) ble behandlet som i eksempel 322-4) til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (0,17 g) som et beige pulver
30 (utbytte: 53%).

sm.p.: 80 - 81°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 0.99(3H,t,J=7.4Hz), 1.76-

1.88(2H,m), 2.02-2.20(4H,m), 2.34-2.37(2H,m), 2.60-

35 2.74(2H,m), 2.76-3.00(4H,m), 3.12-3.28(2H,m), 4.20-

4.34(1H,m), 4.43(2H,d,J=5.6Hz), 4.48(1H,br-s),

6.52(1H,d,J=3.2Hz), 6.99(2H,t,J=8.4Hz), 7.05(1H,d,J=8.0Hz),

7.19(2H,dd,J=5.8,8.4Hz), 7.28(1H,d,J=3.2Hz), 7.38(1H,s),

7.61(1H,d,J=8.0Hz).

MS m/e: 458 (MH+).

5 Eksempel 325: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropyl)sulfonamidometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin
(0,25 g), trietylamin (0,4 ml) og 3-klorpropylsulfonylklorid
10 (0,1 ml) ble behandlet som i eksempel 322-4) til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (0,25 g) som et hvitt pulver
(utbytte: 71%).

sm.p.: 143 - 145°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.06-2.16(4H,m), 2.19-
15 2.36(4H,m), 2.63-2.72(2H,m), 2.79-2.88(2H,m),
3.09(2H,t,J=7.4Hz), 3.15-3.24(2H,m), 3.59(2H,t,J=6.4Hz),
4.20-4.34(1H,m), 4.44(2H,d,J=5.6Hz), 4.56(1H,br-s),
20 6.52(1H,d,J=3.2Hz), 6.99(2H,t,J=8.4Hz), 7.05(1H,d,J=8.4Hz),
7.19(2H,dd,J=5.6,8.4Hz), 7.28(1H,d,J=3.2Hz), 7.38(1H,s),
7.62(1H,d,J=8.4Hz).

25 MS m/e: 492, 494 (MH+).

Eksempel 326: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-propansultam-2-yl)metylindol

30 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropyl)sulfon-
amidometylindol (144 mg) oppnådd i det ovennevnte eksempel
325 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (4 ml). Deretter ble
natriumhydrid (40 mg, 60 - 70% oljeholdig) tilsatt dertil ved
romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i
35 20 min. Etter tilsetning av vann ble blandingen ekstrahert
med etylacetat og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdamp-
ning av løsningsmiddelet ble resten rensset ved silikagel-
kolonnekromatografi (etylacetat) til å gi den i overskriften

angitte forbindelse (110 mg) som en fargeløs amorf substans (utbytte: 83%).

Denne amorfe substans ble oppløst i etanol (5 ml), og oksal-
 5 syre (20 mg) oppløst i etanol (1 ml) ble tilsatt dertil. Det resulterende salt ble pulverisert ved tilsetning av etylacetat og samlet ved filtrering til å gi et oksalat (82 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver.

10 Oksalat:

sm.p.: 171 - 172°C.

Fri forbindelse:

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.10-2.38(4H,m), 2.22-

15 2.36(4H,m), 2.62-2.72(2H,m), 2.78-2.88(2H,m), 3.06-

3.28(6H,m), 4.20-4.38(1H,m), 4.30(2H,s), 6.52(1H,d,J=3.2Hz),

6.99(2H,t,J=8.4Hz), 7.07(1H,d,J=8.0Hz), 7.19(2H,dd,J=5.6 og

8.4Hz), 7.27(1H,d,J=3.2Hz), 7.37(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

20

MS m/e: 456(MH⁺).

Eksempel 327: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindol

25

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindolin (0,16 g) oppnådd i eksempel 156 og aktivert mangan-dioksyd (0,8 g) ble behandlet som i eksempel 288 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,12 g) som et hvitt
 30 pulver (utbytte: 75,3%).

sm.p.: 141 - 142°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.18(3H,t,J=7.2Hz), 2.06-

2.15(2H,m), 2.51(2H,q,J=7.2Hz), 2.28-2.50(2H,m), 2.64-

35 2.98(4H,m), 3.16-3.35(2H,m), 4.22-4.34(1H,m),

4.56(2H,d,J=6Hz), 6.51(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.05(2H,m),

7.16-7.23(2H,m), 7.24(1H,d,J=3.2Hz), 7.36(1H,br-s),

7.58(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 408 (MH+).

Eksempel 328: Syntese av 3-klor-1-[1-(4-fluorfenetyl)-
 5 piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol
 (0,1 g) oppnådd i eksempel 285 ble reagert med 1-klorsuccinimid (0,04 g) i benzen (10 ml) ved 80°C i 1 time. Deretter
 10 ble den flytende reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat (20 ml), vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble krystallisert fra eter/heksan og krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med heksan og tørket
 15 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,04 g) som et hvitt pulver (utbytte: 36,8%).

sm.p.: 101 - 102°C.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.95-2.15(4H,m), 2.03(3H,s),
 20 2.20-2.50(2H,m), 2.72-3.00(4H,m), 3.28-3.40(2H,m), 4.20-4.30(1H,m), 4.54(2H,d,J=6.4Hz), 6.95-7.04(2H,m),
 7.10(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.24(3H,m), 7.35(1H,s),
 7.55(1H,d,J=8.0Hz).

25 ESI-masse: 428 (MH+).

Eksempel 329: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-
 30 yl]-6-(4-hydroksybutyroylamidometyl)indol-oksalat

4-acetoksysmørsyre (0,07 g) syntetisert i samsvar med metoden beskrevet i Tetrahedron., 45(24), 7783 - 7794, 1989, ble
 reagert med 1,1'-karbonyldiimidazol (0,08 g) i kloroform (5 ml). Deretter ble 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 35 aminometylindol (0,13 g) oppnådd i eksempel 322-3) tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen ble en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (2 ml) og metanol (10 ml) tilsatt til resten. Etter reaksjon

av blandingen ved 50°C i 1 time ble løsningsmiddelet konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (diklormetan/metanol-system). Den resulterende blekgule olje ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte til å gi oksalatet (0,04 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekbrun amorf substans (utbytte: 20,5%).

Oksalat:

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.68(2H,m), 2.08-2.34(4H,m),
 10 2.18(2H,t,J=7.6Hz), 2.96-3.29(6H,m), 3.39(2H,t,J=6.8Hz),
 3.56-3.66(2H,m), 4.36(2H,d,J=5.2Hz), 4.58-4.70(1H,m),
 6.46(1H,d,J=3.6Hz), 6.96(1H,d,J=8.0Hz), 7.15-7.23(2H,m),
 15 7.32-7.46(3H,m), 7.50(1H,d,J=8.0Hz), 8.26-8.33(1H,m).

ESI-masse: 438 (MH⁺).

Eksempel 330: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyetoksyindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyetoksyindolin (25,2 mg) oppnådd i eksempel 121 ble oppløst i kloroform (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt aktivert mangandioksyd (138 mg). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer, deretter filtrert gjennom kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (12,0 mg) som et hvitt faststoff (utbytte: 48%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.13(4H,m), 2.22-2.30(2H,m), 2.64(2H,t,J=7.5Hz), 2.83(2H,t,J=7.5Hz),
 3.18(2H,br-d,J=12.1Hz), 4.00(2H,t,J=4.6Hz), 4.09-4.17(1H,m),
 35 4.17(2H,t,J=4.6Hz), 6.46(1H,d,J=3.3Hz),
 6.80(1H,dd,J=8.6,2.2Hz), 6.88(1H,d,J=2.2Hz),
 6.99(2H,t,J=8.4Hz), 7.15(1H,d,J=3.3Hz),
 7.18(2H,dd,J=8.4,5.5Hz), 7.51(1H,d,J=8.6Hz).

sm.p.: 118 - 119°C.

Masse: FAB+383 (M+H)⁺.

Eksempel 331: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonylindolin (19,2 mg) oppnådd i eksempel 128 ble oppløst i kloroform (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt aktivert mangandioksyd (100 mg). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer og deretter ved 60°C i ytterligere 22 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (5,0 mg) som et hvitt faststoff (utbytte: 26%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.06-2.24(4H,m), 2.32(2H,td,J=11.6,2.0Hz), 2.66(2H,t,J=7.2Hz), 2.83(2H,t,J=7.2Hz), 3.19(2H,br-d,J=9.9Hz), 4.33-4.42(1H,m), 6.64(1H,d,J=3.3Hz), 6.99(2H,t,J=8.8Hz), 7.19(2H,dd,J=8.8,5.5Hz), 7.49(1H,d,J=3.3Hz), 7.61(1H,dd,J=7.3,1.1Hz), 7.77(1H,d,J=7.3Hz), 8.04(1H,br-s).

sm.p.: 133 - 135°C.

Masse: FAB+401 (M+H)⁺.

Eksempel 332: Syntese av 1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)piperidin-4-yl]indol

1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)piperidin-4-yl]indolin (30,5 mg) oppnådd i eksempel 57 ble oppløst i kloroform (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt aktivert mangandioksyd (185 mg). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer, filtrert gjennom kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet

ble konsentrert under redusert trykk til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (27,4 mg) som en olje
(utbytte: 90%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.00-2.15(4H,m),

5

2.28(2H,td,J=11.7,3.1Hz), 2.66(2H,t,J=8.1Hz),

2.85(2H,t,J=8.1Hz), 3.14(2H,br-d,J=11.7Hz), 4.24-4.30(1H,m),

6.52(1H,d,J=3.1Hz), 6.79(1H,dd,J=8.1,2.7Hz),

10

7.10(1H,t,J=7.9Hz), 7.21(1H,t,J=7.9Hz), 7.23(1H,d,J=3.1Hz),

7.37(1H,d,J=7.9Hz), 7.63(1H,d,J=7.9,5.3Hz),

7.76(1H,dd,J=17.2,8.1Hz).

15

Masse: FAB+341(M+H).

Eksempel 333: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindol

20 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin (28,8 mg)
oppnådd i eksempel 103 ble oppløst i kloroform (5 ml). Til
den resulterende oppløsningen ble det tilsatt aktivert
mangandioksyd (160 mg). Den resulterende suspensjonen ble
omrørt ved romtemperatur i 22 timer, filtrert gjennom
25 kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert
under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte
forbindelse (20,1 mg) som en olje (utbytte: 70%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.04-2.15(4H,m),

30

2.26(2H,td,J=11.4,3.3Hz), 2.65(2H,t,J=8.8Hz),

2.82(2H,t,J=8.8Hz), 3.18(2H,br-d,J=11.4Hz), 4.08-4.17(1H,m),

6.50(1H,d,J=3.3Hz), 6.87(1H,td,J=8.8,1.6Hz),

35

6.99(2H,t,J=8.6Hz), 7.03(2H,dd,J=10.4,1.6Hz),

7.18(2H,dd,J=8.6,5.5Hz), 7.22(1H,d,J=3.3Hz),

7.52(1H,dd,J=8.8,5.3Hz).

Masse: FAB: 340(M+H)+.

Eksempel 334: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-tiazolo[5,4-f]indol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-tiazolo[5,4-f]indolin
 5 (23,7 mg) oppnådd i eksempel 234 ble oppløst i kloroform
 (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt
 aktivert mangandioksyd (130 mg). Den resulterende suspen-
 sjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer. Deretter ble
 reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og vasket med
 10 kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og
 krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i over-
 skriften angitte forbindelse (12,6 mg) som et blekgult
 faststoff (utbytte: 53%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.07-2.18(4H,m), 2.24-
 15 2.35(2H,m), 2.66(2H,t,J=7.0Hz), 2.83(2H,t,J=7.0Hz),
 3.21(2H,br-d,J=12.1Hz), 4.36(1H,tt,J=11.7,4.4Hz),
 6.60(1H,d,J=3.5Hz), 7.00(2H,t,J=8.6Hz),
 20 7.19(2H,dd,J=8.6,5.5Hz), 7.49(1H,d,J=3.5Hz), 8.13(2H,s),
 8.92(1H,s).

sm.p.: 152 - 154°C.

Masse: FAB+380(M+H)⁺.

Eksempel 335: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetsulfonfylamino)indol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetsul-
 30 fonylaminoindolin (34,6 mg) oppnådd i eksempel 120 ble
 oppløst i kloroform (5 ml). Til den resulterende oppløs-
 ningen ble det tilsatt aktivert mangandioksyd (190 mg). Den
 resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22
 timer, deretter filtrert gjennom kiselgur og vasket med
 35 kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og
 krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i over-
 skriften angitte forbindelse (24,7 mg) som et hvitt faststoff
 (utbytte: 72%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.01-2.17(4H,m),

2.28(2H,td,J=11.7,3.3Hz), 2.65(2H,t,J=8.2Hz),
 2.83(2H,t,J=8.2Hz), 2.88(3H,s), 3.17(2H,br-d,J=12.1Hz),
 3.39(3H,s), 4.25(1H,tt,J=11.2,5.2Hz), 6.52(1H,d,J=3.3Hz),
 5 6.99(2H,t,J=8.6Hz), 7.04(1H,dd,J=8.4,1.8Hz),
 7.19(2H,dd,J=8.6,5.5Hz), 7.30(1H,d,J=3.3Hz),
 7.47(1H,d,J=1.8Hz), 7.61(1H,d,J=8.4Hz).

10 sm.p.: 192 - 194°C.

Masse: FAB+430 (M+H)⁺.

Eksempel 336: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyloksyindol

15

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyloksyindolin (53,4 mg) oppnådd i eksempel 122 ble oppløst i kloroform (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt aktivert mangandioksyd (300 mg). Den resulterende
 20 suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (40,0 mg) som et
 25 hvitt faststoff (utbytte: 75%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.87-2.01(4H,m),

2.22(2H,br-t,J=10.6Hz), 2.55(2H,t,J=7.9Hz),

2.75(2H,t,J=7.9Hz), 3.06(2H,br-d,J=11.2Hz), 3.34(3H,s),

30

4.32-4.41(1H,m), 6.50(1H,d,J=2.6Hz), 6.98(1H,dd,J=8.4,1.5Hz),

7.09(2H,t,J=9.0Hz), 7.27(2H,dd,J=9.0,5.7Hz),

7.57(1H,d,J=1.5Hz), 7.56(1H,d,J=8.4Hz), 7.60(1H,d,J=2.6Hz).

35 sm.p.: 213 - 215°C.

Masse: FAB+417 (M+H)⁺.

Eksempel 337: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylindolin
(14,1 mg) oppnådd i eksempel 125 ble oppløst i kloroform
(5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt
aktivert mangandioksyd (80 mg). Den resulterende suspen-
sjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer, og deretter
filtrert gjennom kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet
ble konsentrert under redusert trykk og krystallisert fra
etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte
forbindelse (5,0 mg) som et hvitt faststoff (utbytte: 36%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.14(4H,m), 2.22-
2.31(2H,m), 2.62-2.67(2H,m), 2.78-2.84(2H,m), 3.18(2H,br-d,
J=10.3Hz), 4.35-4.44(1H,m), 6.57(1H,d,J=3.3Hz),
6.99(2H,t,J=8.2Hz), 7.18(2H,dd,J=8.2,5.3Hz),
7.39(1H,d,J=3.3Hz), 7.40(1H,d,J=8.1Hz), 7.64(1H,d,J=8.1Hz),
8.10(1H,br-s).

sm.p.: 238 - 240°C.

Masse: FAB+366(M+H)⁺.

Eksempel 338: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylsulfamoylmetyl)indol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylsulfamoyl-
metyl)indolin (30,4 mg) oppnådd i eksempel 164 ble oppløst i
kloroform (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
tilsatt aktivert mangandioksyd (165 mg). Den resulterende
suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer.
Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur og
vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert under
 redusert trykk og krystallisert fra etylacetat/heksan til å
gi den i overskriften angitte forbindelse (24 mg) som et
hvitt faststoff (utbytte: 79%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.99-2.04(4H,m), 2.17-
2.25(2H,m), 2.54(2H,d,J=4.8), 2.55(2H,t,J=8.4Hz),
2.76(2H,t,J=8.4Hz), 3.08(2H,br-d,J=11.7Hz), 4.25-4.35(1H,m),

4.37(2H,s), 6.43(1H,d,J=3.1Hz), 6.83(1H,q,J=4.8Hz),
 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.09(2H,t,J=8.8Hz),
 7.27(2H,dd,J=8.8,5.7Hz), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 7.51(1H,s),

5 7.52(1H,d,J=3.1Hz).
 sm.p.: 172 - 175°C.
 Masse: FAB+430 (M+H)⁺.

Eksempel 339: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindolin
 (32 mg) oppnådd i eksempel 115 ble oppløst i kloroform
 (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt
 15 aktivert mangandioksyd (160 mg). Den resulterende suspen-
 sjonen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer, og deretter
 filtrert gjennom kiselgur og vasket med kloroform. Filtratet
 ble konsentrert under redusert trykk og krystallisert fra
 etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte for-
 20 bindelse (23 mg) som et blekrødt faststoff (utbytte: 72%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.85-2.00(4H,m), 2.02(3H,s),
 2.13-2.23(2H,m), 2.55(2H,t,J=7.7Hz), 2.75(2H,t,J=7.7Hz),
 3.08(2H,br-d,J=11.7Hz), 4.07-4.18(1H,m), 6.35(1H,d,J=2.2Hz),
 25 7.05(1H,d,J=8.6Hz), 7.09(2H,t,J=9.0Hz),
 7.27(2H,dd,J=9.0,6.0Hz), 7.39(1H,d,J=2.2Hz),
 7.40(1H,d,J=8.6Hz), 7.92(1H,s), 9.85(1H,br-s).

30 sm.p.: 195 - 196°C.
 Masse: FAB+380 (M+H)⁺.

Eksempel 340: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2-dihydroksypropan-3-yl)karbamoylmetylindol-oksalat

35 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,17 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,09 g) og den resulterende

blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 1-amino-2,3-propandiol (0,40 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (1 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i ytterligere 7,5 timer. Etter
 5 avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs
 10 olje (0,14 g).

Den resulterende resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,27 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,13 g) tilsatt dertil, etterfulgt av
 15 omrøring i 3 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi en i overskriften angitt
 20 forbindelse i fri form (0,07 g) som en blekbrun amorf substans, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 2.07(2H,br-d), 2.18-
 25 2.27(2H,m), 2.84-3.06(7H,m), 3.17-3.28(3H,m), 3.45-
 3.53(3H,m), 3.53(2H,s), 4.50-4.58(1H,m), 6.43(1H,d,J=3.2Hz),
 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.16(2H,br-t), 7.32-7.36(2H,m), 7.41-
 7.46(3H,m), 7.99(1H,t,J=5.4Hz).
 30 ESI-masse: 454(MH+).

Eksempel 341: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyridin-2-yl)metylkarbamoylmetylindol-oksalat

35 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin (0,21 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende

blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 2-aminometylpyridin (287 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,20 g).

Den resulterende resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,36 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,18 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 6 timer. Mangandioksydet ble deretter frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk til å gi en i overskriften angitt forbindelse i fri form (0,18 g) som en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.09(2H,br-d), 2.25-2.34(2H,m), 2.92-3.00(4H,m), 3.09-3.17(2H,m), 3.52(2H,br-d), 3.62(2H,s), 4.37(2H,d,J=5.8Hz), 4.54-4.64(1H,m), 6.45(1H,d,J=3.4Hz), 7.01(1H,d,J=8.0Hz), 7.17(2H,br-t), 7.22-7.25(2H,m), 7.33-7.36(2H,m), 7.42(1H,d,J=1.6Hz), 7.48(1H,d,J=8.0Hz), 7.50(1H,s), 7.68-7.72(1H,m), 7.48(1H,d,J=3.4Hz), 8.63(1H,t,J=5.8Hz).

ESI-masse: 471(MH+).

Eksempel 342: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoylmetylindol

342-1) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindolin

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (6,85 g) oppnådd i eksempel 348-3) ble oppløst i metanol (50 ml) og tetrahydrofuran (25 ml), og den resulterende oppløsningen ble omrørt under isavkjøling. Deretter ble natriumborhydrid
 5 tilsatt dertil i porsjoner. Etter at det er bekreftet ved hjelp av tynnsjiktskromatografi at utgangsmaterialet er forsvunnet, avdampes løsningsmiddelet under redusert trykk og etylacetat og en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd ble tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert,
 10 vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte forbindelse (8,10 g) som fargeløse krystaller.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.72-1.84(4H,m), 2.13-
 15 2.19(2H,m), 2.60-2.64(2H,m), 2.84-2.88(2H,m),
 2.93(2H,t,J=8.4Hz), 3.13(2H,br-d), 3.42(2H,t,J=8.4Hz),
 3.38-3.46(1H,m), 4.59(2H,s), 6.44(1H,s), 6.57(1H,d,J=7.2Hz),
 20 6.99-7.04(2H,m), 7.04-7.08(1H,m), 7.16-7.23(2H,m).

342-2) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetyl-indolin

25 Konsentrert saltsyre (30 ml) ble tilsatt til det ovenfor oppnådde 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylinolin (7,49 g) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C over natten. Den ble deretter nøytralisert med en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd under is-
 30 avkjøling og deretter ble pH-verdien derav innstilt til omtrent pH 10 med en 10% vandig oppløsning av natriumkarbonat, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Den ble deretter vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert
 35 trykk ble den i overskriften angitte forbindelse (8,10 g) oppnådd som blekbrune krystaller.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.72-1.85(4H,m), 2.14-
 2.21(2H,m), 2.60-2.65(2H,m), 2.84-2.89(2H,m),

2.93(2H,t,J=8.4Hz), 3.14(2H,br-d), 3.37-3.44(1H,m),
 3.43(2H,t,J=8.4Hz), 4.52(2H,s), 6.40(1H,d,J=1.2Hz),
 6.59(1H,dd,J=1.2,7.4Hz), 6.99-7.04(2H,m), 7.05-7.09(1H,m),

5 7.16-7.24(2H,m).

342-3) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometyl-
indolin

Dimetylsulfoksyd (50 ml) ble tilsatt til det ovenfor oppnådde

10 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetylin
 (6,51 g). Etter oppløsning ble natriumcyanid (0,94 g) til-
 satt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt ved
 50°C i 2 timer. Deretter ble isvann tilsatt dertil, etter-
 fulgt av ekstrahering med etylacetat. Blandingen ble
 15 deretter vasket i rekkefølge med en fortynnet vandig
 oppløsning av natriumklorid og en mettet vandig oppløsning av
 natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Etter
 avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble
 resten rensert ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etyl-
 20 acetat/n-heksan-system) til å gi den i overskriften angitte
 forbindelse (4,95 g) som en blekgul viskøs olje.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.72-1.83(4H,m), 2.14-

2.21(2H,m), 2.61(2H,m), 2.84-2.88(2H,m), 2.94(2H,t,J=8.4Hz),

25 3.13(2H,br-d), 3.35-3.44(1H,m), 3.44(2H,t,J=8.4Hz),

3.65(2H,s), 6.30(1H,s), 6.50(1H,d,J=7.2Hz), 6.99-7.04(2H,m),

7.05-7.09(2H,m), 7.16-7.24(2H,m).

30 342-4) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetyl-
indolin

Vann (10 ml) og konsentrert svovelsyre (10 ml) ble tilsatt
 til det ovenfor oppnådde 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-
 35 yl]-6-cyanometylin (6,51 g). Etter oppløsning ble den
 resulterende blandingen oppvarmet under tilbakeløp. Deretter
 ble reaksjonsoppløsningen isavkjølt og nøytralisert med en
 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd, og pH-verdien av
 blandingen ble innstilt til pH 6 med 1 N saltsyre. Etter

ekstrahering med kloroform ble blandingen vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble den i overskriften angitte forbindelse (0,93 g) oppnådd som et
5 blekgrønt pulver.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.91-1.95(2H,m), 2.52(2H,br-s),
2.80(2H,br-s), 2.90(2H,t,J=8.4Hz), 3.13-3.17(2H,m), 3.27-
3.31(2H,m), 3.40(2H,t,J=8.4Hz), 3.54-3.73(3H,m), 3.55(2H,s),
10 6.39(1H,s), 6.55(1H,d,J=7.6Hz), 6.97-7.13(3H,m), 7.25-
7.35(2H,m).

ESI-masse: 383 (MH⁺).

15 342-5) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoylmetylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
20 (0,16 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,08 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble en 2 N oppløsning (1,02 ml) av
25 metylamin i tetrahydrofuran tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over
30 magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi blekbrune krystaller (0,09 g).

De oppnådde krystaller ble oppløst i kloroform (20 ml), og mangandioksyd (0,20 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av
35 den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,20 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 7 timer. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi

den i overskriften angitte forbindelse (0,06 g) som et blekbrunt pulver.

sm.p.: 136,5 - 137,4°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.08-2.13(4H,m), 2.28-

2.35(2H,m), 2.67-2.71(2H,m), 2.73(3H,d,J=4.8Hz), 2.88-

2.92(2H,m), 3.20(2H,br-d), 3.72(2H,s), 4.21-4.28(1H,m),

5.40(1H,br-s), 6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.96(1H,dd,J=1.2,8.0Hz),

7.01-7.06(1H,m), 7.06-7.10(1H,m), 7.18-7.24(4H,m),

7.61(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 394 (MH⁺).

Eksempel 343: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-acetylpiperidin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
(0,20 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,10 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 1-acetyl-4-aminometylpiperidin
(0,25 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (1 ml) tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet
avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,20 g).

Den resulterende resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,33 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,17 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 6 timer. Mangandioksydet ble deretter frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk til å

gi den i overskriften angitte forbindelse (0,26 g) som en blekgul amorf substans.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.94-1.09(2H,m), 1.55-

1.83(3H,m), 2.04(3H,s), 2.08-2.13(4H,m), 2.25-2.31(2H,m),
 2.46(1H,dt, $J=2.4, 12.8\text{Hz}$), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m),
 2.92-3.03(2H,m), 3.11-3.20(3H,m), 3.72(2H,s), 3.75(1H,br-d),
 4.20-4.28(1H,m), 4.55(1H,br-d), 5.55(1H,t, $J=6.0\text{Hz}$),
 6.53(1H,d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.95-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m), 7.26-
 7.27(2H,m), 7.62(1H,d, $J=8.0\text{Hz}$).

ESI-masse: 519(MH+).

Eksempel 344: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etylkarbamoylmetylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 (0,16 g) oppnådd i eksempel 342-4) ble oppløst i N,N-dimetyl-
 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
 tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,08 g) og den resulterende
 blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempe-
 ratur i 15 min. Deretter ble en 2 N oppløsning (1,06 ml) av
 etylamin i tetrahydrofuran tilsatt dertil og blandingen ble
 ytterligere omrørt i 2 timer. Etter avdampning av løsnings-
 middelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt
 til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i
 rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over
 magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet
 under redusert trykk til å gi blekbrune krystaller (0,11 g).

Disse krystallene ble oppløst i kloroform (20 ml), og mangan-
 dioksyd (0,23 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den
 resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere
 mangandioksyd (0,23 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring
 i 7 timer. Mangandioksydet ble deretter frafiltret og
 løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten
 ble rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i

overskriften angitte forbindelse (0,07 g) som et blekbrunt pulver.

sm.p.: 147,0 - 148,6°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : δ (ppm) 1.02(3H,t,J=7.4Hz), 2.08-

2.13(4H,m), 2.28-2.35(2H,m), 2.67-2.71(2H,m), 2.88-

2.92(2H,m), 3.19-3.26(4H,m), 3.70(2H,s), 4.21-4.29(1H,m),

5.40(1H,br-t), 6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.97(1H,dd,J=1.6,8.0Hz),

7.01-7.06(1H,m), 7.06-7.10(1H,m), 7.18-7.27(4H,m),

7.61(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 408 (MH⁺).

Eksempel 345: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-etyl)piperidin-4-yl)metylkarbamoylmetyllindol-oksalat

345-1) 1-acetyl-4-aminometyl piperidin

Benzen (70 ml) ble tilsatt til 4-aminometyl piperidin

(10,00 g), etterfulgt av oppløsning. Deretter ble benzaldehyd (9,30 g) tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer under anvendelse av en Dean-Stark tilbakesløpskondensator. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble benzen (70 ml) tilsatt til resten, etterfulgt av oppløsning. Deretter ble trietylamin (67 ml) og eddiksyreanhydrid (9,1 ml) tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 3 døgn. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk.

30

Natriumhydrogensulfat-monohydrat (13,3 g) ble oppløst i vann (80 ml) og den resulterende resten ble tilsatt dertil. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen vasket med eter. Det vandige laget ble isavkjølt og pH-verdien derav ble innstilt til pH 11 med en 5 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd, etterfulgt av ekstrahering med kloroform under utsalting. Deretter ble ekstraktet tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert

35

trykk til å gi den i overskriften angitte forbindelse
(12,81 g) som en brun olje.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.04-1.19(2H,m), 1.50-

5 1.57(1H,m), 1.74-1.84(2H,m), 2.09(3H,s),
2.54(1H,dt,J=2.8,12.8Hz), 2.62(2H,d,J=6.8Hz),
3.04(1H,dt,J=2.8,12.8Hz), 3.80-3.86(1H,m), 4.61-4.67(1H,m).

345-2) 1-etyl-4-aminometylpiperidin

10

Litiumaluminiumhydrid (1,06 g) ble suspendert i tetrahydro-
furan (70 ml), og den resulterende suspensjonen ble omrørt
under nitrogenatmosfære med isavkjøling. Deretter ble 1-
acetyl-4-aminometylpiperidin (4,14 g) oppløst i tetrahydro-
15 furan (30 ml) tilsatt dertil, og den resulterende blandingen
ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. og oppvarmet under
tilbakeløp over natten. Deretter ble reaksjonsblandingen
isavkjølt og vann (1,06 ml), en 5 N vandig oppløsning av
natriumhydroksyd (1,06 ml) og ytterligere vann (3,18 ml) ble
20 i rekkefølge tilsatt dertil. Etter omrøring ble blandingen
fortynnet med etylacetat og det uoppløselige stoff ble fra-
filtrert. Resten ble rensset ved NH-silikagelkolonnekromato-
grafi (kloroform/metanol-system) til å gi den i overskriften
angitte forbindelse (3,15 g) som en blekbrun olje.

25

345-3) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-
etyl)piperidin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
30 (0,29 g) oppnådd i eksempel 146 ble oppløst i N,N-dimetyl-
formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det
tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,15 g) og den resulterende
blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtempe-
ratur i 15 min. Deretter ble 1-etyl-4-aminometylpiperidin
35 (0,32 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (1 ml) tilsatt dertil
og blandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer. Etter
avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann
og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble
separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og

tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi en blekbrun viskøs olje (0,30 g).

- 5 Den oppnådde resten ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,51 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,51 g) tilsatt dertil, etterfulgt av omrøring i 13,5 timer. Etter ytterligere tilsetning av
10 mangandioksyd (0,51 g) ble den resulterende blandingen omrørt over natten. Deretter ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/meta-
15 nol-system) til å gi en i overskriften angitt forbindelse i fri form (0,26 g) som en brun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.12(3H,t,J=6.6Hz), 1.27-
1.35(2H,m), 1.54-1.64(1H,m), 1.73(2H,br-d), 1.92-2.08(4H,m),
20 2.30(2H,br-t), 2.55(2H,br-t), 2.62-2.66(2H,m), 2.78-
2.86(4H,m), 2.97(2H,br-t), 3.14(2H,br-d), 3.23(2H,br-d),
3.50(2H,s), 4.26-4.34(1H,m), 6.40(1H,d,J=3.2Hz),
25 6.93(1H,d,J=8.0Hz), 7.12(2H,br-t), 7.28-7.32(2H,m), 7.41-
7.45(2H,m), 8.09(1H,t,J=5.8Hz).

ESI-masse: 505 (MH⁺).

30 Eksempel 346: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-hydroksyetyl)karbamoylmetylindol

- 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
(0,20 g) oppnådd i eksempel 342-4) ble oppløst i N,N-dimetyl-
35 formamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,10 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble etanolamin (161 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt over natten. Etter avdamp-

ning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet
 5 avdampet under redusert trykk til å gi blekbrune krystaller (0,14 g).

Disse krystallene ble oppløst i kloroform (30 ml), og mangandioksyd (0,28 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den
 10 resulterende blandingen ved 50°C over natten ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rekrySTALLISERT fra etylacetat/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,07 g) som et blekgrått pulver.

15 sm.p.: 127,7 - 128,6°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm)-2.08-2.21(4H,m), 2.31(2H,br-t),
 2.68-2.71(2H,m), 2.88-2.92(2H,m), 3.21(2H,br-d),
 3.37(2H,dt,J=4.8,4.8Hz), 3.67(2H,t,J=4.8Hz), 3.74(2H,s),
 20 4.20-4.27(1H,m), 5.90(1H,br-s), 6.51(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-
 7.10(3H,m), 7.18-7.26(3H,m), 7.32(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).

ESI-masse: 424(MH+).

25

Eksempel 347: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-dioksolan-2-yl)metylkarbamoylmetylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetylindolin
 30 (0,22 g) oppnådd i eksempel 342-4) ble oppløst i N,N-dimetylformamid (5 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (0,11 g) og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære ved romtemperatur i 15 min. Deretter ble 2-aminometyl-1,3-
 35 dioksolan (0,12 g) oppløst i N,N-dimetylformamid (1 ml) tilsatt dertil og blandingen ble omrørt over natten. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble vann og etylacetat tilsatt til resten. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og

tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi blekbrune krystaller (0,20 g).

- 5 Disse krystallene ble oppløst i kloroform (20 ml), og mangandioksyd (0,38 g) ble tilsatt dertil. Etter omrøring av den resulterende blandingen ved 50°C over natten ble ytterligere mangandioksyd (0,38 g) tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt i 10,5 timer. Mangandioksydet ble deretter fra-
- 10 filtrert og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Resten ble rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,15 g) som fargeløse nåler.

sm.p.: 173,8 - 174,6°C.

- 15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.12(4H,m), 2.25-2.31(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 3.18(2H,br-d), 3.43(2H,dd,J=3.6,6.0Hz), 3.73(2H,s), 3.75-3.79(4H,m), 4.21-4.29(1H,m), 4.90(1H,t,J=3.6Hz), 5.67(1H,t,J=6.0Hz),
- 20 6.51(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.01(3H,m), 7.17-7.20(2H,m), 7.25-7.28(2H,m), 7.60(1H,d,J=8.0Hz).

- 25 ESI-masse: 466 (MH+).

Eksempel 348: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol

- 30 348-1) 1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-on

- En vandig oppløsning (400 ml) av N,N-dimetyl-4-oksopiperidiniumjodid (49,6 g) ble tilsatt dråpevis under tilbakesløp i en oppløsning av 2-fluorfenetylamin (25 g) og kaliumkarbonat (56,6 g) i vann (400 ml) og etanol (800 ml). Etter full-
- 35 førelse av tilsetningen ble reaksjonsoppløsningen ytterligere oppvarmet under tilbakesløp i 45 min. Deretter ble etanol avdampet under redusert trykk og resten ble ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med saltoppløsning og

tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsnings-
middelet under redusert trykk ble resten oppløst i en blan-
ding av etylacetat med kloroform (1 : 1) og filtrert gjennom
silikagel. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk
5 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (31,2 g) som
en gul olje (utbytte: 80,2%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.46-2.55(4H,m), 2.71-
2.80(2H,m), 2.80-2.93(6H,m), 6.98-7.10(2H,m), 7.16-
10 7.25(2H,m).

348-2) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin

Triacetoksyliert natriumborhydrid (15,0 g) ble tilsatt under
15 isavkjøling til en flytende blanding av 6-bromindolin
(9,0 g), 1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-on (11,0 g) og eddik-
syre (12,5 ml) i 1,2-dikloretan (140 ml). Deretter ble
reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur over natten.
Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (400 ml) og
20 deretter ble en 8 N vandig oppløsning (70 ml) av natrium-
hydroksyd tilsatt dertil. Det organiske laget ble separert,
ekstrahert med 5 N saltsyre (100 ml) og deretter gjort basisk
med en 8 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Dette ble
deretter ekstrahert med etylacetat og vasket i rekkefølge med
25 vann og saltoppløsning. Etylacetatlaget ble tørket over
magnesiumsulfat og løsningsmiddelet ble avdampet/avdestillert
under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte for-
bindelse (12,2 g) som et blekgult faststoff (utbytte: 66,6%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.52-1.66(4H,m),
30 2.10(2H,dt,J=7.6,2.8Hz), 2.48-2.53(2H,m), 2.77(2H,t,J=8.4Hz),
2.83(2H,t,J=8.4Hz), 2.96-3.03(2H,br-d), 3.37(2H,t,J=8.4Hz),
3.34-3.43(1H,m), 6.57(1H,d,J=1.2Hz), 6.61(1H,dd,J=7.6,1.2Hz),
35 6.90(1H,d,J=7.6Hz), 7.10-7.16(2H,m), 7.21-7.28(1H,m),
7.33(1H,dt,J=7.6,1.2Hz).

ESI-masse: 404 (MH⁺).

348-3) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin

En 1,6 M oppløsning (24 ml) av n-(butyllitium) i heksan ble tilsatt dråpevis ved -78°C i løpet av 10 min. til en opp-
 5 løsning av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin (12 g) oppnådd i eksempel 348-2) i tetrahydrofuran (200 ml). Etter 10 min. ble dimetylformamid (3,5 ml) tilsatt dertil og den resulterende blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning (100 ml) av ammo-
 10 niumklorid og etylacetat (200 ml) tilsatt dertil og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) til å
 15 gi den i overskriften angitte forbindelse (9,6 g) som et gult pulver (utbytte: 91,5%).

sm.p.: 86 - 87°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.56-1.71(4H,m), 2.07-

20 2.16(2H,m), 2.48-2.56(2H,m), 2.77(2H,t,J=8.0Hz), 2.94-

3.06(4H,m), 3.39-3.50(3H,m), 6.82(1H,s), 7.10-7.17(3H,m),

7.20-7.29(2H,m), 7.31-7.37(1H,m), 9.83(1H,s).

ESI-masse: 353 (MH⁺).

25

348-4) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol

En suspensjon av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (2,50 g) oppnådd i eksempel 348-3) og aktivert
 30 mangandioksyd (5,0 g) i kloroform (100 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 4 timer under kraftig omrøring. Videre ble aktivert mangandioksyd (5,0 g x 1, 2,5 g x 2) tilsatt til reaksjonsblandingen ved 1 times intervaller og den resulterende blandingen ble reagert i ytterligere 2 timer. Reak-
 35 sjonsoppløsningen ble filtrert gjennom kiselgur og resten ble vasket med kloroform. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,94 g) som et gult pulver (utbytte: 78,0%).

sm.p.: 128 - 129,1°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.09-2.42(6H,m), 2.67-
 2.75(2H,m), 2.83-2.91(2H,m), 3.19-3.28(2H,br-d), 4.35-
 4.45(1H,m), 6.61(1H,d,J=3.2Hz), 6.95-7.05(2H,m), 7.16-
 5 7.23(2H,m), 7.48(1H,d,J=3.2Hz), 7.62(1H,dd,J=8.0,1.2Hz),
 7.72(1H,d,J=8.0Hz), 7.98(1H,s), 10.07(1H,s).
 Masse: 351(MH+).

10 348-5) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol

En blanding av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formyl-
 indol (1,94 g) oppnådd i eksempel 348-4), hydroksylamin-
 hydroklorid (0,5 g) og vannfritt natriumacetat (0,55 g) i
 15 metanol (60 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Der-
 etter ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble delt
 mellom etylacetat (150 ml) og en 1 N vandig oppløsning
 (30 ml) av natriumhydroksyd. Etylacetatlaget ble vasket i
 rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over magnesium-
 20 sulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi 1-[1-(2-
 fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylindol
 (1,96 g) som et elfenbensfarget pulver (utbytte: 96,8%).

En oppløsning av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 25 hydroksyiminometylindol (1,95 g) i tetrahydrofuran (50 ml)
 ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur under isavkjøling og
 omrøring til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (0,4 g) i
 tetrahydrofuran (100 ml). Deretter ble den resulterende
 blandingen oppvarmet under tilbakesløp i 3 timer. Under av-
 30 kjøling med isvann ble vann (1 ml), en 5 N vandig oppløsning
 av natriumhydroksyd (3 ml) og ytterligere vann (1 ml) for-
 siktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen og blandingen
 ble ytterligere kraftig omrørt. Det resulterende presipitat
 ble samlet ved filtrering og vasket med tetrahydrofuran.
 35 Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble
 rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat) til å
 gi den i overskriften angitte forbindelse (0,92 g) som en
 brun voks (utbytte: 49,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.80-2.04(4H,m), 2.22-2.30(2H,m), 2.56-2.62(2H,m), 2.79-2.85(2H,m), 3.06-3.13(2H,m), 3.80(2H,s), 4.27-4.38(1H,m), 6.38(1H,d,J=2.8Hz),
 5 6.97(1H,br-d), 7.12-7.18(2H,m), 7.23-7.29(1H,m), 7.34-7.39(1H,m), 7.41-7.45(2H,m), 7.47(1H,br-s).

Eksempel 349: Syntese av 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

10

1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin (120 mg) oppnådd i eksempel 98, aktivert mangandioksyd (480 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (95 mg)
 15 som et hvitt pulver (utbytte: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$) ; δ (ppm) 2.03(3H,s), 2.04-2.16(4H,m), 2.24-2.40(2H,m), 2.64-2.76(2H,m), 2.81-2.95(2H,m), 3.12-3.29(2H,m), 4.23-4.33(1H,m), 4.55(2H,d,J=5.6Hz),
 20 5.79(1H,br-s), 6.51(1H,d,J=3.6Hz), 7.03(1H,d,J=8.0Hz), 7.17(2H,d,J=8.4Hz), 7.25(1H,d,J=3.6Hz), 7.28(2H,d,J=8.4Hz), 7.36(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

25

sm.p.: 148 - 149°C.
 Masse: FAB+410(M+H).

Eksempel 350: Syntese av 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

30

1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin (130 mg) oppnådd i eksempel 135, aktivert mangandioksyd (520 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (110 mg)
 35 som et hvitt pulver (utbytte: 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$) ; δ (ppm) 2.03(3H,s), 2.04-2.16(4H,m), 2.24-2.40(2H,m), 2.60-2.78(2H,m), 2.80-2.99(2H,m), 3.11-3.33(2H,m), 4.22-4.33(1H,m), 4.55(2H,d,J=5.2Hz),

5.78(1H,br-s), 6.51(1H,d,J=3.2Hz), 6.89-6.98(2H,m), 7.00-7.11(2H,m), 7.24-7.30(2H,m), 7.36(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 134 - 135°C.

5 Masse: FAB+394 (M+H).

Eksempel 351: Syntese av 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

10 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin (110 mg) oppnådd i eksempel 97, aktivert mangandioksyd (440 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (90 mg) som blekgule prizmer (utbytte: 82%).

15 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.03(3H,s), 2.05-2.15(4H,m), 2.25-2.35(2H,m), 2.63-2.76(2H,m), 2.79-2.90(2H,m), 3.17-3.30(2H,m), 3.80(3H,s), 4.22-4.31(1H,m), 4.52(2H,d,J=5.2Hz),
20 5.73(1H,br-s), 6.51(1H,d,J=3.6Hz), 6.86(2H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,d,J=8.0Hz), 7.16(2H,d,J=8.4Hz), 7.25(1H,d,J=3.6Hz), 7.36(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 101 - 102°C.

25 Masse: FAB+406 (M+H).

Eksempel 352: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

30 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin (110 mg) oppnådd i eksempel 134, aktivert mangandioksyd (440 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (90 mg) som blekgule nåler (utbytte: 82%).

35 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.03(3H,s), 2.05-2.16(4H,m), 2.31-2.43(2H,m), 2.69-2.82(2H,m), 2.86-2.99(2H,m), 3.17-3.31(2H,m), 4.23-4.35(1H,m), 4.55(2H,d,J=5.6Hz),

5.75(1H,br-s), 6.51(1H,d,J=3.6Hz), 6.99-7.13(3H,m), 7.15-

7.27(3H,m), 7.37(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 101 - 102°C.

Masse: FAB+394(M+H).

5

Eksempel 353: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazolidindion-3-yl)metylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazolidindion-
10 3-yl)metylindolin (110 mg) oppnådd i eksempel 207, aktivert mangandioksyd (550 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (80 mg) som et blekgult pulver (utbytte: 74%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.13(4H,m), 2.26-

15

2.36(2H,m), 2.63-2.70(2H,m), 2.80-2.87(2H,m), 3.14-

3.20(2H,m), 3.93(2H,s), 4.21-4.33(1H,m), 4.79(2H,s),

5.83(1H,br-s), 6.49(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.03(2H,m), 7.15-

20

7.22(3H,m), 7.25(1H,d,J=3.2Hz), 7.48(1H,s),

7.56(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 156 - 157°C.

Masse: FAB+435(M+H).

25

Eksempel 354: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isobutyrylaminometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isobutyrylaminometyl-
30 indolin (110 mg) oppnådd i eksempel 158, aktivert mangan-
dioksyd (550 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i
eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse
(95 mg) som hvite nåler (utbytte: 87%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.19(6H,d,J=7.6Hz), 2.06-

35

2.15(4H,m), 2.26-2.43(2H,m), 2.38(1H,septett,J=7.6Hz), 2.65-

2.75(2H,m), 2.81-2.91(2H,m), 3.18-3.27(2H,m), 4.22-

4.31(1H,m), 4.56(2H,d,J=5.6Hz), 5.75(1H,br-s),

6.51(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.05(3H,m), 7.16-7.22(2H,m),

7.25(1H,d,J=3.2Hz), 7.33(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 97 - 98°C.

Masse: FAB+422 (M+H).

5

Eksempel 355: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazolidonyl)metylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazolidonyl)-
10 metylindolin (80 mg) oppnådd i eksempel 206, aktivert
mangandioksyd (400 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som
i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbind-
else (32 mg) som et blekgult pulver (utbytte: 48%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.04-2.18(4H,m), 2.28-
15 2.42(2H,m), 2.65-2.78(2H,m), 2.81-2.96(2H,m), 3.12-
3.41(6H,m), 4.25-4.36(2H,m), 4.49(2H,s), 6.52(1H,d,J=3.2Hz),
6.99(1H,d,J=8.0Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.17-7.23(2H,m),
20 7.26(1H,d,J=3.2Hz), 7.33(1H,s), 7.58(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 130 - 131°C.

Masse: FAB+421 (M+H).

25 Eksempel 356: Syntese av 1-{1-[4-(4-fluorfenetyl)butyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol

1-{1-[4-(4-fluorfenetyl)butyl]piperidin-4-yl}-6-acetamido-
metylindolin (110 mg) oppnådd i eksempel 227, aktivert
30 mangandioksyd (550 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som
i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte for-
bindelse (56 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 51%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.62-1.72(4H,m), 2.04(3H,s),
35 2.05-2.17(4H,m), 2.24-2.39(2H,m), 2.60-2.79(2H,m), 2.81-
2.92(2H,m), 3.10-3.22(2H,m), 4.23-4.35(1H,m),
4.55(2H,d,J=5.6Hz), 5.83(1H,br-s), 6.50(1H,d,J=3.2Hz),
6.95-7.01(2H,m), 7.03(1H,d,J=8.0Hz), 7.12-7.17(2H,m),

7.23(1H,d,J=3.2Hz), 7.26(1H,s), 7.58(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 59 - 60°C.

Masse: FAB+422 (M+H).

5 Eksempel 357: Syntese av 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indolin (100 mg) oppnådd i eksempel 224, aktivert mangan-
10 dioksyd (500 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i
eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse
(83 mg) som en olje. Denne oljen ble deretter krystallisert
fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (15 mg) til å gi
oksalatet (46 mg) av den i overskriften angitte forbindelse
15 som blekgule prizmer (utbytte: 42%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.00-2.28(4H,m), 2.05(3H,s),
2.81-3.16(6H,m), 3.44-3.54(2H,m), 4.28(2H,d,J=5.2Hz), 4.52-
4.63(1H,m), 6.47(1H,d,J=3.6Hz), 6.99-7.16(3H,m), 7.32-
20 7.40(1H,m), 7.44(1H,d,J=3.6Hz), 7.51-7.58(2H,m),
8.23(1H,t,J=5.2Hz).

sm.p.: 103 - 106°C.

25 Masse: FAB+412 (M+H).

Eksempel 358: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-1-yl)metylin-
dolin

30 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-1-yl)metylin-
dolin (80 mg) oppnådd i eksempel 202, aktivert mangandioksyd (400 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som
i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbind-
else (69 mg) som en olje. Denne oljen ble deretter krystal-
35 lisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (13 mg) til
å gi oksalatet (54 mg) av den i overskriften angitte for-
bindelse som et hvitt pulver (utbytte: 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.83-1.92(2H,m), 2.05-2.25(4H,m), 2.27(2H,t,J=8.0Hz), 2.89-3.24(6H,m), 3.20(2H,t,J=8.0Hz), 3.46-3.56(2H,m), 4.44(2H,s), 4.54-4.66(1H,m), 6.45(1H,d,J=2.8Hz), 6.89(1H,d,J=8.0Hz), 7.13-7.19(2H,m), 7.30-7.36(2H,m), 7.40-7.46(2H,m), 7.50(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 179 - 180°C.

Masse: FAB+420 (M+H).

Eksempel 359: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindolin (140 mg) oppnådd i eksempel 163, aktivert mangandioksyd (700 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (120 mg) som en olje. Denne oljen ble deretter krystallisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (24 mg) til å gi oksalatet (90 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekrødt pulver (utbytte: 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 2.05(1.5H,s), 2.10(1.5H,s), 2.05-2.26(4H,m), 2.78(1.5H,s), 2.87(1.5H,s), 2.90-3.04(4H,m), 3.09-3.18(2H,m), 3.46-3.56(2H,m), 4.52-4.66(3H,m), 6.44(0.5H,d,J=2.8Hz), 6.47(0.5H,d,J=2.8Hz), 6.86-6.92(1H,m), 7.13-7.20(2H,m), 7.30-7.46(4H,m), 7.48(0.5H,d,J=8.0Hz), 7.53(0.5H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 148 - 149°C.

Masse: FAB+408 (M+H).

Eksempel 360: Syntese av 1-{1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]-piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol

1-{1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindolin (110 mg) oppnådd i eksempel 226, aktivert mangandioksyd (550 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (113 mg) som en olje. Denne oljen ble krystallisert fra dietyleter med bruk av oksalsyre (25 mg) til å gi oksalatet (90 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekrød amorf substans (utbytte: 67%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.84(3H,s), 1.87-1.97(2H,m), 2.01-2.09(2H,m), 2.14-2.26(2H,m), 2.60-2.67(2H,m), 2.86-2.99(4H,m), 3.41-3.50(2H,m), 4.32(2H,d,J=5.6Hz), 4.53-4.61(1H,m), 6.43(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.08-7.15(2H,m), 7.24-7.30(2H,m), 7.39(1H,d,J=3.2Hz), 7.40(1H,s), 7.47(1H,d,J=8.0Hz), 8.30(1H,t,J=5.6Hz).

Masse: FAB+ 408(M+H).

Eksempel 361: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometylindol

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol (400 mg) oppnådd i eksempel 130, metylamin-hydroklorid (150 mg), natriumtriacetoksyborhydrid (480 mg), eddiksyre (300 mg) og dikloretan (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 døgn. Deretter ble en mett vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen.

Det organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensert ved Chromatorex NH-silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (140 mg) som en olje. Denne oljen ble krystallisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (34 mg) til å gi oksalatet (140 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 27%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.88-2.05(4H,m), 2.16-

2.25(2H,m), 2.41(3H,s), 2.53-2.60(2H,m), 2.73-2.78(2H,m),
 3.04-3.12(2H,m), 3.96(2H,s), 4.20(1H,br-s), 4.24-4.34(1H,m),
 6.42(1H,d,J=3.2Hz), 7.02(1H;d,J=8.0Hz), 7.06-7.13(2H,m),
 5 7.25-7.30(2H,m), 7.49(1H,d,J=3.2Hz), 7.50(1H,d,J=8.0Hz),
 7.55(1H,s).

sm.p.: 195 - 196°C.

Masse: FAB+366(M+H).

10

Eksempel 362: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-butyryl)aminometylindol

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 15 aminometylindol (200 mg) oppnådd i eksempel 322-3), n-
 smørsyreanhydrid (158 mg) og pyridin (3 ml) ble omrørt ved
 romtemperatur i 2 døgn. Deretter ble en mettet vandig
 oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt til den
 flytende reaksjonsblanding. Det organiske laget ble
 20 separert, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt
 magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den
 resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromato-
 grafi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften
 angitte forbindelse (170 mg) som en olje. Denne oljen ble
 25 krystallisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre
 (36 mg) til å gi oksalatet (170 mg) av den i overskriften
 angitte forbindelse som en hvit amorf substans (utbytte:
 58%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 0.85(3H,t,J=7.2Hz),

30

1.53(2H,q,J=7.2Hz), 1.98-2.18(6H,m), 2.69-3.02(6H,m), 3.35-
 3.44(2H,m), 4.34(2H,d,J=6.0Hz), 4.41-4.53(1H,m),
 6.42(1H,d,J=3.2Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.10-7.18(2H,m),
 35 7.27-7.35(2H,m), 7.39(1H,s), 7.42(1H,d,J=3.2Hz),
 7.47(1H,d,J=8.4Hz), 8.26(1H,t,J=6.0Hz).

Masse: FAB+422(M+H).

Eksempel 363: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropankarboksamidometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropankarboks-
 5 amidometylindolin (90 mg) oppnådd i eksempel 159, aktivert
 mangandioksyd (450 mg) og kloroform (10 ml) ble behandlet som
 i eksempel 285 til å gi den i overskriften angitte forbind-
 else (60 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 73%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ(ppm) 0.72-0.79(2H,m), 0.99-

10 1.04(2H,m), 1.31-1.42(1H,m), 2.05-2.17(4H,m), 2.22-

2.35(2H,m), 2.63-2.75(2H,m), 2.82-2.93(2H,m), 3.12-

3.25(2H,m), 4.23-4.34(1H,m), 4.58(2H,d,J=5.6Hz),

15 5.89(1H,br-s), 6.51(1H,d,J=3.2Hz), 6.97-7.03(2H,m),

7.06(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.25(1H,d,J=3.2Hz),

7.36(1H,s), 7.60(1H,d,J=8.0Hz).

20 sm.p.: 116 - 117°C.

Masse: FAB+420(M+H).

Eksempel 364: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyaceta-
 midometylindol

25 En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
 aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3), acetoksy-
 acetylklorid (64 mg), pyridin (3 ml) og tetrahydrofuran
 (5 ml) ble omrørt under isavkjøling i 30 min. Deretter ble
 30 isvann og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen. Det
 organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning,
 tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under
 redusert trykk. Til den resulterende resten ble det tilsatt
 metanol (10 ml) og kaliumkarbonat (100 mg) etterfulgt av
 35 omrøring i 30 min. Deretter ble isvann og etylacetat tilsatt
 til reaksjonsblandingen. Det organiske laget ble separert,
 vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesium-
 sulfat og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde
 resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi.

(etylacetat/etanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (140 mg) som hvite flak (utbytte: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.87-1.99(4H,m), 2.19-

5 2.25(2H,m), 2.52-2.59(2H,m), 2.72-2.78(2H,m), 3.03-

3.11(2H,m), 3.82(2H,d,J=6.0Hz), 4.23-4.33(1H,m),

4.37(2H,d,J=6.0Hz), 5.48(1H,t,J=6.0Hz), 6.38(1H,d,J=3.2Hz),

10 6.95(1H,d,J=8.0Hz), 7.06-7.13(2H,m), 7.24-7.30(2H,m),

7.42(1H,d,J=8.0Hz), 7.45(1H,d,J=3.2Hz), 7.46(1H,s),

8.14(1H,t,J=6.0Hz).

sm.p.: 76 - 78°C.

15 Masse: FAB+410 (M+H).

Eksempel 365: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-difluoracetamidometylindol

20 Under isavkjøling ble N,N'-karbonyldiimidazol (160 mg) tilsatt til en oppløsning av difluoreddiksyre (96 mg) i dimetylformamid (5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min. Deretter ble en oppløsning av 1-[1-(4-

25 oppnådd i eksempel 322-3) i dimetylformamid (5 ml) tilsatt

dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen. Det organiske laget ble separert,

30 vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/-etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (120 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 65%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,CDCl $_3$) ; δ (ppm) 2.05-2.15(4H,m), 2.24-

2.35(2H,m), 2.63-2.70(2H,m), 2.79-2.86(2H,m), 3.14-

3.22(2H,m), 4.20-4.30(1H,m), 4.62(2H,d,J=5.6Hz),

5.95(1H,t,J=54.2Hz), 6.52(1H,d,J=3.6Hz), 6.61(1H,br-s),

6.96-7.02(2H,m), 7.03(1H,d,J=8.0Hz), 7.15-7.21(2H,m),

7.27(1H,d,J=3.6Hz), 7.33(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 79 - 80°C.

5 Masse: FAB+430 (M+H).

Eksempel 366: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluoracetamidometylindol

10 Under isavkjøling ble etylklorkarbonat (96 µl) tilsatt til en suspensjon av natriumfluoracetat (100 mg) i dimetylformamid (5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt i 20 min. Deretter ble en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3) i
15 dimetylformamid (5 ml) tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen. Det organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning, tørket over
20 vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (100 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 57%).

25 ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ(ppm) 2.08-2.16(4H,m), 2.26-2.35(2H,m), 2.64-2.71(2H,m), 2.81-2.88(2H,m), 3.16-3.24(2H,m), 4.21-4.31(1H,m), 4.63(2H,d,J=5.6Hz),
30 4.85(2H,d,J=47.6Hz), 6.52(1H,d,J=3.2Hz), 6.60(1H,br-s), 6.96-7.02(2H,m), 7.04(1H,d,J=8.0Hz), 7.16-7.21(2H,m), 7.27(1H,d,J=3.2Hz), 7.34(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 106 - 108°C.

35 Masse: FAB+412 (M+H).

Eksempel 367: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropionylamino)metylindol

Under isavkjøling ble en blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)-
piperidin-4-yl]-6-aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel
322-3), 3-klorpropionylklorid (70 mg) og pyridin (5 ml)
omrørt i 2 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning
5 av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt til reaksjons-
blandingen. Det organiske laget ble separert, vasket med
saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten
ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/-
10 metanol-system) til å gi den i overskriften angitte
forbindelse (30 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 16%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.04-2.15(4H,m), 2.22-
2.32(2H,m), 2.62-2.69(2H,m), 2.65(2H,t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.80-
15 2.87(2H,m), 3.13-3.22(2H,m), 3.86(2H,t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.20-
4.30(1H,m), 4.59(2H,d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.99(1H,br-s),
6.51(1H,d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.97(1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.98-7.04(2H,m),
20 7.16-7.21(2H,m), 7.24(1H,d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.35(1H,s),
7.58(1H,d, $J=8.0\text{Hz}$).

sm.p.: 121 - 122°C.

Masse: FAB+422(M+H).

25

Eksempel 368: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-imidazokarbonylaminometylindol

Under isavkjøling ble N,N'-karbonyldiimidazol (160 mg)
30 tilsatt til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-
4-yl]-6-aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3) i
dimetylformamid (5 ml), og den resulterende blandingen ble
omrørt i 30 min. Deretter ble isvann og etylacetat tilsatt
til reaksjonsblandingen. Det organiske laget ble separert,
35 vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesium-
sulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende
resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (etyl-
acetat/etanol-system) til å gi den i overskriften angitte
forbindelse (140 mg) som en olje. Denne oljen ble deretter

krystallisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (28 mg) til å gi oksalatet (150 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 65%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 1.99-2.23(4H,m), 2.69-

2.81(2H,m), 2.84-3.02(4H,m), 3.33-3.43(2H,m), 4.47-

4.57(1H,m), 4.54(2H,d,J=5.6Hz), 6.44(1H,d,J=2.8Hz),

7.01(1H,s), 7.03(1H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.18(2H,m), 7.27-

7.35(2H,m), 7.45(1H,d,J=2.8Hz), 7.51(1H,d,J=8.0Hz),

7.53(1H,s), 7.71(1H,s), 8.27(1H,s), 9.08(1H,t,J=5.6Hz).

sm.p.: 156 - 157°C.

Masse: FAB+446(M+H).

Eksempel 369: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hydroksypropionylamino)metylindol

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3), β-propiolakton (30 mg) og toluen (10 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Deretter ble reaksjonsoppløsningen konsentrert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/etanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (150 mg) som en olje. Denne oljen ble deretter krystallisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (32 mg) til å gi oksalatet (100 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekgul amorf substans (utbytte: 45%).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 2.03-2.25(4H,m),

2.29(2H,t,J=6.8Hz), 2.91-2.98(4H,m), 3.05-3.16(2H,m), 3.44-

3.54(2H,m), 3.64(2H,t,J=6.8Hz), 4.35(2H,d,J=6.0Hz), 4.50-

4.60(1H,m), 6.43(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.12-

7.20(2H,m), 7.29-7.36(2H,m), 7.41(1H,d,J=3.2Hz), 7.43(1H,s),

7.46(1H,d,J=8.4Hz), 8.28(1H,t,J=6.0Hz).

Masse: FAB+424 (M+H).

Eksempel 370: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-formyl-6-acetamidometylindol

5

Fosforoksyklorid (0,1 g) ble tilsatt ved 0°C til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol (0,22 g) oppnådd i eksempel 285 i N,N-dimetylformamid (5 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 10 min. og deretter reagert ved 70°C i 2 timer. Etter tilsetning av en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (20 ml) ble reaksjonsoppløsningen ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble filtrert gjennom silikagel (15 g) og vasket med etylacetat/metanol. Filtratet ble konsentrert til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,16 g) som en blekgul amorf substans (utbytte: 67,9%).

20

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 2.04(3H,s), 2.14-2.37(4H,m), 2.37-2.49(2H,m), 2.73-2.82(2H,m), 2.87-2.95(2H,m), 3.25-3.35(2H,m), 4.28-4.38(1H,m), 4.55(2H,d,J=5.6Hz), 6.00-6.12(1H,m), 6.97-7.04(2H,m), 7.17-7.24(3H,m), 7.44(1H,br-s), 7.84(1H,s), 8.25(1H,d,J=8.0Hz), 9.97(1H,s).

25

ESI-masse: 422 (MH+).

30

Eksempel 371: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hydroksyimino-6-acetamidometylindol

35

En flytende blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-formyl-6-acetamidometylindol (0,09 g) oppnådd i eksempel 370, hydroksylamin-hydroklorid (0,02 g) og vannfritt natriumacetat (0,03 g) i metanol (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble reaksjonsblanding konsentrert og resten ble delt mellom etylacetat (20 ml) og en 1 N vandig oppløsning (10 ml) av natriumhydroksyd. Etyl-

acetatlaget ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten krystallisert fra eter/heksan, samlet ved filtrering, vasket med heksan og
 5 tørket til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,08 g) som et blekgult pulver (utbytte: 88,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.87(3H,s), 1.91-2.03(4H,m),
 2.20-2.30(2H,m), 2.56-2.62(2H,m), 2.74-2.80(2H,m), 3.06-
 10 3.3(2H,m), 4.33-4.38(1H,m), 7.03-7.15(3H,m), 7.27-7.33(2H,m),
 7.45-7.50(1H,m), 7.77(1H,d,J=8.0Hz), 7.83(0.5H,d,J=8.0Hz),
 7.91(0.5H,d,J=8.0Hz), 8.20(0.5H,s), 8.26(0.5H,s), 8.30-
 15 8.35(1H,m), 10.54(0.5H,s), 11.27(0.5H,s).

Eksempel 372: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hydroksymetyl-6-acetamidometylindol

20 Natriumborhydrid (0,01 g) ble tilsatt til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-formyl-6-acetamidometylindol (0,04 g) oppnådd i eksempel 370 i metanol (10 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 time. Deretter ble reaksjonsoppløsningen
 25 konsentrert og resten ble delt mellom etylacetat (40 ml) og vann (10 ml). Etylacetatlaget ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten behandlet med eter/heksan til å gi den i overskriften angitte
 30 forbindelse (0,03 g) som en blekgul amorf substans (utbytte: 74,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.86(3H,s), 1.87-2.00(4H,m),
 2.18-2.27(2H,m), 2.54-2.61(2H,m), 3.05-3.12(2H,m), 4.22-
 35 4.32(1H,m), 4.33(2H,d,J=5.6Hz), 4.60(2H,d,J=5.6Hz),
 4.76(1H,t,J=5.6Hz), 6.94(1H,dd,J=8.0,1.2Hz), 7.08-7.15(2H,m),
 7.25-7.33(2H,m), 7.36(1H,br-d), 8.26-8.32(1H,m).

Eksempel 373: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-kloracetamidometylindol

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3), kloracetylklorid (60 mg), trietylamin (50 mg) og acetonitril (5 ml) ble omrørt under isavkjøling i 2 timer. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat og etylacetat tilsatt til reaksjonsoppløsningen. Det organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (90 mg) som hvite nåler (utbytte: 49%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.06-2.13(4H,m), 2.24-2.33(2H,m), 2.63-2.69(2H,m), 2.80-2.86(2H,m), 3.14-3.22(2H,m), 4.09(2H,s), 4.20-4.30(1H,m), 4.59(2H,d,J=5.6Hz), 6.52(1H,d,J=3.2Hz), 6.89(1H,br-s), 6.90-7.02(2H,m), 7.04(1H,d,J=8.0Hz), 7.16-7.21(2H,m), 7.26(1H,d,J=3.2Hz), 7.33(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 143 - 144°C.
Masse: FAB+428 (M+H).

Eksempel 374: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromacetamidometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-6-aminometylindol (370 mg) oppnådd i eksempel 322-3), bromacetylklorid (220 mg), trietylamin (140 mg) og acetonitril (10 ml) ble behandlet som i eksempel 373 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (320 mg) som en olje (utbytte: 65%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.05-2.13(4H,m), 2.25-2.33(2H,m), 2.62-2.70(2H,m), 2.79-2.85(2H,m), 3.15-3.24(2H,m), 3.92(2H,s), 4.19-4.29(1H,m), 4.58(2H,d,J=5.6Hz),

6.53(1H,d,J=3.2Hz), 6.90(1H,br-s), 6.92-7.04(3H,m), 7.15-
7.21(2H,m), 7.25(1H,d,J=3.2Hz), 7.34(1H,s),
7.60(1H,d,J=8.0Hz).

5

Eksempel 375: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N,N-dimetylaminoacetamido)metylindol

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
10 bromacetamidometylindol (170 mg) oppnådd i eksempel 374, en
2 M oppløsning (2,2 ml) av dimetylammin i tetrahydrofuran og
dimetylformamid (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2
timer. Deretter ble vann og etylacetat tilsatt til
reaksjonsoppløsningen. Det organiske laget ble separert,
15 vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesium-
sulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende
resten ble rensset ved Chromatorex NH-silikagelkolonne-
kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i
overskriften angitte forbindelse (35 mg) som en olje.

20

Denne oljen ble krystallisert fra etylacetat ved anvendelse
av oksalsyre (7 mg) til å gi oksalatet (18 mg) av den i
overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver
(utbytte: 9,4%).

25

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 1.96-2.16(4H,m), 2.39-
2.44(2H,m), 2.60(6H,s), 2.82-2.94(4H,m), 3.30-3.71(4H,m),
4.41(2H,d,J=5.6Hz), 4.42-4.52(1H,m), 6.43(1H,d,J=2.8Hz),
6.96(1H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.19(2H,m), 7.27-7.34(2H,m),
30 7.45(1H,s), 7.46(1H,d,J=2.8Hz), 7.49(1H,d,J=8.0Hz),
8.53(1H,t,J=5.6Hz).

sm.p.: 112 - 113°C.

35

Masse: FAB+437(M+H).

Eksempel 376: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-1-yl)acetamidolmetylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromacetamido-
metylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 374, piperidin
(187 mg) og dimetylformamid (5 ml) ble behandlet som i
eksempel 375 til å gi oksalatet (20 mg) av den i overskriften
5 angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 11%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.40-1.50(2H,m), 1.60-
1.71(4H,m), 2.00-2.08(2H,m), 2.12-2.26(2H,m), 2.37-
2.52(2H,m), 2.70-3.10(8H,m), 3.39-3.49(2H,m), 3.52-
10 3.63(2H,m), 4.42(2H,d,J=6.0Hz), 4.45-4.58(1H,m),
6.43(1H,d,J=3.2Hz), 6.96(1H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.19(2H,m),
7.26-7.34(2H,m), 7.44(1H,d,J=3.2Hz), 7.47(1H,s),
15 7.49(1H,d,J=8.0Hz), 8.76(1H,t,J=6.0Hz).

sm.p.: 113 - 114°C.

Masse: FAB+477(M+H).

20 Eksempel 377: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-brompropionylamino)metylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol
(370 mg) oppnådd i eksempel 322-3), 3-brompropionylklorid
25 (240 mg), trietylamin (140 mg) og acetonitril (10 ml) ble
behandlet som i eksempel 373 til å gi den i overskriften
angitte forbindelse (290 mg) som en olje (utbytte: 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.02-2.10(2H,m), 2.14-
30 2.26(2H,m), 2.29-2.40(2H,m), 2.68-2.76(2H,m),
2.80(2H,t,J=6.4Hz), 2.85-2.92(2H,m), 3.18-3.26(2H,m),
3.70(2H,t,J=6.4Hz), 4.20-4.30(1H,m), 4.62(2H,d,J=6.0Hz),
35 6.15(1H,br-s), 6.50(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.04(3H,m), 7.16-
7.24(2H,m), 7.25(1H,d,J=3.2Hz), 7.37(1H,s),
7.58(1H,d,J=8.0Hz).

Eksempel 378: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-N,N-dimetylaminopropionyl)aminometylindol

En blanding av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-brompropionylamino)metylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 377, en 2 M oppløsning (5,0 ml) av dimetylamin i tetrahydrofuran og toluen (5 ml) ble oppvarmet ved 80 til 90°C i 1,5 døgn. Deretter ble vann og etylacetat tilsatt til reaksjonsblandingen. Det organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved Chromatorex NH-silikagelkolonne-kromatografi (heksan/etylacetat-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (140 mg) som en olje. Denne oljen ble krystallisert fra etylacetat ved anvendelse av oksalsyre (28 mg) til å gi oksalatet (110 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.90-1.99(2H,m), 2.00-2.12(2H,m), 2.38-2.45(2H,m), 2.55(2H,t,J=7.2Hz), 2.61(6H,s), 2.70-2.76(2H,m), 2.78-2.85(2H,m), 3.11(2H,t,J=7.2Hz), 3.16-3.24(2H,m), 4.37(2H,d,J=5.6Hz), 4.38-4.42(1H,m), 6.40(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.08-7.14(2H,m), 7.25-7.32(2H,m), 7.42(1H,s), 7.45(1H,d,J=2.8Hz), 7.47(1H,d,J=8.0Hz), 8.58(1H,t,J=5.6Hz):

sm.p.: 104 - 105°C.
Masse: FAB+451 (M+H).

Eksempel 379: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[3-(piperidin-1-yl)propionylaminolmetylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-brompropionylamino)metylindol (140 mg) oppnådd i eksempel 377, piperidin (85 mg) og toluen (5 ml) ble behandlet som i eksempel 378 til

å gi oksalatet (80 mg) av den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver (utbytte: 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.39-1.49(2H,m), 1.57-

5 1.66(4H,m), 1.90-2.11(4H,m), 2.35-2.60(4H,m), 2.71-

3.01(8H,m), 3.06-3.14(2H,m), 3.18-3.25(2H,m),

4.36(2H,d,J=4.8Hz), 4.37-4.45(1H,m), 6.41(1H,d,J=3.2Hz),

6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.06-7.14(2H,m), 7.23-7.31(2H,m),

10 7.42(1H,s), 7.45(1H,d,J=3.2Hz), 7.47(1H,d,J=8.0Hz),

8.56(1H,t,J=4.8Hz).

sm.p.: 108 - 109°C.

15 Masse: FAB+491(M+H).

Eksempel 380: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindol

20 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol
(150 mg) oppnådd i eksempel 348, propionylklorid (43 mg),
trietylamin (47 mg) og acetonitril (5 ml) ble behandlet som i
eksempel 373 til å gi den i overskriften angitte forbindelse
(105 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 60%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.19(3H,t,J=7.6Hz), 2.00-

2.16(4H,m), 2.25(2H,q,J=7.6Hz), 2.26-2.50(2H,m), 2.61-

2.82(2H,m), 2.85-3.05(2H,m), 3.20-3.34(2H,m), 4.19-

30 4.33(1H,m), 4.56(2H,d,J=5.6Hz), 5.75(1H,br-s),

6.51(1H,d,J=3.2Hz), 7.06-7.13(3H,m), 7.15-7.29(3H,m),

7.36(1H,s), 7.59(1H,d,J=8.4Hz).

sm.p.: 118 - 119°C.

35 Masse: FAB+408(M+H).

Eksempel 381: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluoracetamidometylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol
(150 mg) oppnådd i eksempel 348, natriumfluoracetat (100 mg),
etylklorkarbonat (96 μ l) og dimetylformamid (10 ml) ble
behandlet som i eksempel 373 til å gi oksalatet (100 mg) av
den i overskriften angitte forbindelse som et hvitt pulver
(utbytte: 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 2.05-2.12(2H,m), 2.15-
2.28(2H,m), 2.93-3.05(4H,m), 3.09-3.17(2H,m), 3.49-
3.58(2H,m), 4.41(2H,d,J=6.0Hz), 4.52-4.63(1H,m),
4.83(2H,d,J=47.2Hz), 6.44(1H,d,J=3.2Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz),
7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.35(1H,m), 7.36-7.46(3H,m),
7.48(1H,d,J=8.4Hz), 8.68(1H,t,J=6.0Hz).

sm.p.: 168 - 169°C.

Masse: FAB+412 (M+H).

Eksempel 382: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hydroksypropionylamino)metylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol
(110 mg) oppnådd i eksempel 348, β -propiolakton (23 mg) og
toluen (10 ml) ble behandlet som i eksempel 373 til å gi den
i overskriften angitte forbindelse (90 mg) som et hvitt
pulver (utbytte: 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.99-2.06(4H,m), 2.28-
2.39(2H,m), 2.51(2H,t,J=5.2Hz), 2.69-2.78(2H,m), 2.91-
2.99(2H,m), 3.23-3.30(2H,m), 3.95(2H,t,J=5.2Hz), 4.14-
4.24(1H,m), 4.63(2H,d,J=6.0Hz), 6.28(1H,br-s),
6.45(1H,d,J=3.2Hz), 6.98(1H,d,J=8.8Hz), 7.02-7.12(2H,m),
7.14(1H,d,J=3.2Hz), 7.19-7.27(2H,m), 7.57(1H,d,J=8.8Hz),
7.58(1H,s).

sm.p.: 58 - 59°C.

Masse: FAB+424 (M+H).

Eksempel 383: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyacetamidometylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol
 5 (150 mg) oppnådd i eksempel 348 og acetoksyacetylklorid
 ... (64 mg) ble behandlet som i eksempel 373 til å gi den i
 overskriften angitte forbindelse (110 mg) som et hvitt pulver
 (utbytte: 62%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.87-2.03(4H,m), 2.19-
 10 2.26(2H,m), 2.54-2.60(2H,m), 2.76-2.83(2H,m), 3.04-
 3.11(2H,m), 3.82(2H,d,J=6.0Hz), 4.23-4.33(1H,m),
 4.37(2H,d,J=6.0Hz), 5.47(1H,t,J=6.0Hz), 6.38(1H,d,J=3.2Hz),
 15 6.95(1H,d,J=8.0Hz), 7.10-7.17(2H,m), 7.21-7.28(1H,m), 7.32-
 7.38(1H,m), 7.42(1H,d,J=8.0Hz), 7.44(1H,d,J=3.2Hz),
 7.45(1H,s), 8.14(1H,t,J=6.0Hz).

20 sm.p.: 151 - 152°C.
 Masse: FAB+410 (M+H).

Eksempel 384: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksykarbonylaminometylindol

25 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol
 (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3), metylklorkarbonat
 (47 mg), trietylamin (50 mg) og acetonitril (5 ml) ble
 behandlet som i eksempel 373 til å gi den i overskriften
 30 angitte forbindelse (120 mg) som hvite nåler (utbytte: 68%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.02-2.12(4H,m), 2.20-
 2.31(2H,m), 2.60-2.68(2H,m), 2.78-2.85(2H,m), 3.12-
 3.20(2H,m), 3.70(3H,s), 4.19-4.29(1H,m), 4.48(2H,d,J=6.0Hz),
 35 5.13(1H,br-s), 6.49(1H,d,J=3.2Hz), 6.95-7.01(2H,m),
 7.03(1H,d,J=8.0Hz), 7.15-7.20(2H,m), 7.22(1H,d,J=3.2Hz),
 7.31(1H,s), 7.58(1H,d,J=8.0Hz).

sm.p.: 117-118°C.

Masse: FAB+410 (M+H).

Eksempel 385: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N,N-dimetylaminokarbonylaminometylindol

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindol (150 mg) oppnådd i eksempel 322-3), dimetylkarbamylklorid (54 mg), trietylamin (50 mg) og acetonitril (5 ml) ble behandlet som i eksempel 373 til å gi den i overskriften angitte forbindelse (130 mg) som et hvitt pulver (utbytte: 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.04-2.11(4H,m), 2.23-2.30(2H,m), 2.62-2.68(2H,m), 2.79-2.85(2H,m), 2.90(6H,s), 3.13-3.20(2H,m), 4.20-4.30(1H,m), 4.53(2H,d, J=5.2Hz), 4.70(1H,br-s), 6.49(1H,d, J=3.2Hz), 6.95-7.02(2H,m), 7.07(1H,d, J=8.0Hz), 7.16-7.21(2H,m), 7.23(1H,d, J=3.2Hz), 7.35(1H,s), 7.58(1H,d, J=8.0Hz).

sm.p.: 115 - 116°C.

Masse: FAB+423 (M+H).

Eksempel 386: Syntese av 1-[1-[2-(3-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

386-1) Syntese av 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindol

1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin (0,6 g) oppnådd i fremstillingseksempel 52 og aktivert mangandioksyd (3,0 g) ble oppvarmet under tilbakeløp i kloroform (30 ml) i 8 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kiselgur. Resten ble vasket med kloroform og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,45 g) som en brun amorf substans (utbytte: 75,5%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.75-1.90(4H,m), 1.86(3H,s),

2.64-2.74(2H,m), 3.04-3.10(2H,m), 4.30-4.39(1H,m),
 4.33(2H,d,J=6.0Hz), 6.41(1H,d,J=3.0Hz),
 6.93(1H,dd,J=8.0,1.2Hz), 7.41(1H,br-s), 7.42(1H,d,J=3.0Hz),
 5 7.47(1H,d,J=8.0Hz), 8.24-8.31(1H,m).

386-2) 1-{1-[2-(3-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol

- 10 Kaliumkarbonat (0,5 g) ble tilsatt til en oppløsning av 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindol (0,10 g) oppnådd i eksempel 386-1) og 3-(2-brometyl)pyridin (0,07 g) oppnådd i fremstillingseksempel 26-2 i N,N-dimetylformamid (5 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 6 timer.
- 15 Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og resten ble delt mellom etylacetat (40 ml) og vann (15 ml), etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten
- 20 ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,06 g) som en blekgul voks (utbytte: 75,5%).

Deretter ble det oppnådde produkt omdannet til et oksalat på

25 en vanlig måte til å gi oksalatet (0,06 g) av den i overskriften angitte forbindelse som en blekgul amorf substans. Oksalat:

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ(ppm) 1.87(3H,s), 2.00-2.09(2H,m),
 2.14-2.27(2H,m), 2.75-2.86(2H,m), 2.93-3.09(4H,m), 3.38-
 30 3.46(2H,m), 4.35(2H,d,J=6.0Hz), 4.47-4.60(1H,m),
 6.44(1H,d,J=3.2Hz), 6.96(1H,d,J=8.0Hz),
 7.36(1H,dd,J=8.0,4.4Hz), 7.43-7.47(2H,m), 7.49(1H,d,J=8.0Hz),
 35 7.71-7.76(1H,m), 8.30-8.37(1H,m), 8.46(1H,dd,J=8.0,1.6Hz),
 8.53(1H,d,J=1.6Hz).

ESI-masse: 377 (MH+).

Eksempel 387: Syntese av 3-cyano-1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol

1,1'-karbonyldiimidazol (0,04 g) ble tilsatt til en
 5 oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hydroksyimino-6-acetamidometylindol (0,07 g) oppnådd i eksem-
 pel 371 i kloroform (10 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 timer.
 Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble
 10 delt mellom etylacetat (40 ml) og vann (10 ml). Etylacetat-
 laget ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning, tørket over
 magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rens-
 et ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat) til å gi den i
 15 overskriften angitte forbindelse (0,04 g) som et hvitt pulver (utbytte: 57,6%).
 sm.p.: 130 - 131°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.88(3H,s), 2.09-2.29(4H,m),
 2.82-3.14(6H,m), 3.42-3.52(2H,m), 4.39(2H,d,J=5.2Hz), 4.64-
 20 4.74(1H,m), 7.14-7.24(3H,m), 7.32-7.38(2H,m),
 7.62(1H,d,J=8.4Hz), 7.68(1H,s), 8.43(1H,s).

Eksempel 388: Syntese av 1-{4-[(1-hydroksyetyl)fenetyl]-piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol

Kaliumkarbonat (0,5 g) ble tilsatt til en oppløsning av 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindol (0,10 g) oppnådd i
 eksem-
 pel 386-1) og 4-(1-hydroksyetyl)fenetylbromid (0,07 g)
 30 oppnådd i fremstillingseksempel 19 i N,N-dimetylformamid (5 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i
 6 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og resten ble delt mellom kloroform (40 ml) og
 vann (15 ml). Kloroformlaget ble vasket med saltoppløsning,
 35 tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rens-
 et ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi den i overskriften
 angitte forbindelse (0,07 g) som en blekgul voks (utbytte: 45,3%).

Deretter ble det resulterende produkt omdannet til et oksalat på en vanlig måte til å gi oksalatet (0,06 g) av den i overskriften angitte forbindelse som et blekgult pulver.

Oksalat:

5 sm.p.: 105 - 107°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.31(2H, d, J=6.4Hz),
1.87(3H, s), 2.09-2.17(2H, m), 2.30-2.43(2H, m), 2.99-
3.05(2H, m), 3.16-3.33(4H, m), 3.62-3.70(2H, m),
10 4.35(2H, d, J=6.0Hz), 4.64-4.74(2H, m), 6.47(1H, d, J=3.2Hz),
6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.0Hz),
7.43(1H, d, J=3.2Hz), 7.48(1H, br-s), 7.50(1H, d, J=8.0Hz),
15 8.33-8.38(1H, m).

ESI-masse: 420 (MH+).

Eksempel 389: Syntese av 1-[1-(4-bromfenetyl)piperidin-4-yl]-
20 6-acetamidometylindol

Kaliumkarbonat (1,0 g) ble tilsatt til en oppløsning av 1-(piperidin-4-yl)-6-acetamidometylindol (0,20 g) oppnådd i eksempel 386-1) og 4-bromfenetyl bromid (0,16 g) oppnådd i
25 fremstillingseksempel 4 i N,N-dimetylformamid (15 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 6 timer.

Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og resten ble delt mellom kloroform (40 ml) og vann (15 ml). Kloroformlaget ble vasket med saltoppløsning,
30 tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) og deretter krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,25 g) som et blekgult pulver (utbytte: 74,6%).

35 sm.p.: 140 - 141°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.86(3H, s), 1.88-2.03(4H, m),
2.19-2.28(2H, m), 2.56-2.62(2H, m), 2.73-2.79(2H, m), 3.05-
3.12(2H, m), 4.26-4.35(1H, m), 4.34(2H, d, J=6.0Hz),

6.41(1H,d,J=3.2Hz), 6.97(1H,d,J=8.0Hz), 7.25(2H,d,J=8.0Hz),
 7.32(2H,d,J=8.0Hz), 4.64-6.93(1H,dd,J=8.0,1.2Hz),
 7.23(2H,d,J=8.0Hz), 7.40(1H,br-s), 7.45-7.50(4H,m), 8.25-
 8.31(1H,m).

ESI-masse: 455 (MH+).

Eksempel 390: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindolin
 (0,49 g) oppnådd i eksempel 342-1) ble oppløst i kloroform
 (40 ml). Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt
 mangandioksyd (1,20 g) og den resulterende blandingen ble
 omrørt ved 50°C over natten. Etter tilsetning av ytterligere
 mangandioksyd (0,60 g) ble blandingen ytterligere omrørt i 7
 timer. Etter ytterligere tilsetning av mangandioksyd
 (0,60 g) ble blandingen omrørt over natten. Etter ytter-
 ligere tilsetning av mangandioksyd (0,60 g) ble blandingen
 omrørt i 10 timer. Etter ytterligere tilsetning av mangan-
 dioksyd (0,60 g) ble blandingen omrørt over natten. Deretter
 ble mangandioksydet frafiltrert og løsningsmiddelet ble
 avdampet under redusert trykk til å gi den i overskriften
 angitte forbindelse (0,40 g) som et blekgult pulver.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.07-2.13(4H,m), 2.27-
 2.34(2H,m), 2.67-2.71(2H,m), 2.87-2.91(2H,m), 3.19(2H,br-d),
 4.32-4.40(1H,m), 6.59(1H,d,J=3.2Hz), 7.00-7.03(1H,m), 7.05-
 7.10(1H,m), 7.17-7.25(2H,m), 7.46(1H,d,J=3.2Hz),
 7.61(1H,dd,J=0.8,8.0Hz), 6.71(1H,d,J=8.0Hz), 7.97(1H,s),
 10.06(1H,s).

ESI-masse: 351 (MH+).

Eksempel 391: Syntese av 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindol

1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol (0,21 g) oppnådd i eksempel 348-4) ble oppløst i metanol (10 ml) og tetrahydrofuran (5 ml), og den resulterende oppløsningen ble omrørt under isavkjøling. Deretter ble natriumborhydrid
 5 tilsatt dertil i porsjoner. Etter at det er bekreftet ved hjelp av tynnsjiktskromatografi at utgangsmaterialet er forsvunnet ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk. Deretter ble en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd tilsatt til resten, etterfulgt av ekstrahering med
 10 etylacetat. Ekstraktet ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble resten rekrySTALLISERT fra kloroform/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,17 g) som et fargeløst
 15 pulver.

sm.p.: 116,8 - 117,5°C.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) : δ (ppm) 2.07-2.16(4H,m), 2.26-
 2.33(2H,m), 2.66-2.70(2H,m), 2.87-2.91(2H,m), 3.19(2H,br-d),
 20 4.23-4.31(1H,m), 4.82(2H,s), 6.51(1H,d,J=3.6Hz), 7.01-
 7.11(3H,m), 7.17-7.26(3H,m), 7.43(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).
 ESI-masse: 353 (MH⁺).

25 Eksempel 392: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indol-oksalat

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,15 g) oppnådd i eksempel 130 ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml)
 30 og omrørt under isavkjøling. Til den resulterende oppløsningen ble det tilsatt en 1,0 M oppløsning (0,5 ml) av metylmagnesiumbromid i eter, og blandingen ble omrørt i 30 min. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid, vann og etylacetat tilsatt til reaksjonsoppløsningen.
 35 Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble det oppnådd en i overskriften angitt fri forbindelse (0,13 g) som

en blekbrun viskøs olje, som deretter ble omdannet til et oksalat på en vanlig måte.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.38(3H,d,J=6.4Hz),
 2.10(2H,br-d), 2.24-2.33(2H,m), 2.98-3.02(2H,m),
 3.06(2H,br-t), 3.16-3.20(2H,m), 3.56(2H,br-d), 4.63-
 4.70(1H,m), 6.44(1H,d,J=3.2Hz), 7.03(1H,d,J=8.4Hz),
 7.18(2H,br-t), 7.34-7.37(2H,m), 7.41(1H,d,J=3.2Hz),
 7.47(1H,d,J=8.4Hz), 7.53(1H,s).

ESI-masse: 367 (MH⁺).

Eksempel 393: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindol

1,1-karbonyldiimidazol (0,16 g) og imidiazol (0,13 g) ble tilsatt til tetrahydrofuran (5 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogenatmosfære under isavkjøling. Deretter ble 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (0,33 g) oppnådd i eksempel 132 oppløst i tetrahydrofuran (3 ml) tilsatt dråpevis dertil. Etter omrøring i 15 min. ble en mettet oppløsning (2 ml) av ammoniakk i etanol ytterligere tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt under isavkjøling i 10 min. og deretter ved romtemperatur over natten. Vann og etylacetat ble deretter tilsatt til reaksjonsoppløsningen. Det organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse som fargeløse krystaller. Deretter ble disse krystallene rekrystallisert fra kloroform/etylacetat/n-heksan til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,07 g) som fargeløse nåler.
 sm.p.: 171,9 - 172,8°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 2.02-2.10(4H,m), 2.20-2.26(2H,m), 2.60-2.64(2H,m), 2.78-2.82(2H,m), 3.12(2H,br-d),

4.16-4.24(1H,m), 4.37(2H,d,J=5.4Hz), 4.58(2H,s),
 5.34(1H,t,J=5.4Hz), 6.47(1H,d,J=3.2Hz), 6.96-7.00(3H,m),
 7.15-7.18(2H,m), 7.21(1H,d,J=3.2Hz), 7.29(1H,s),
 7.54(1H,d,J=8.0Hz).
 ESI-masse: 395(MH+).

Eksempel 394: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-metyluroido)metylindol

10

1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin
 (0,17 g) oppnådd i eksempel 132, ble oppløst i tetra-
 hydrofuran (5 ml), og den resulterende oppløsningen ble
 omrørt under nitrogenatmosfære. Etter tilsetning av metyl-
 isotiocyanat (40,4 ml) ble blandingen omrørt i ytterligere 50
 min. Deretter ble ytterligere metylisotiocyanat (40,4 ml)
 tilsatt dertil og blandingen ble ytterligere omrørt i 30 min.
 Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble
 resten renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etyl-
 20 acetat/n-heksan-system) til å gi den i overskriften angitte
 forbindelse (0,14 g) som en rosa amorf substans.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ(ppm) 2.07-2.12(4H,m), 2.26-
 2.33(2H,m), 2.64-2.68(2H,m), 2.81-2.85(2H,m), 2.96(3H,br-d),
 25 3.17(2H,br-d), 4.22-4.30(1H,m), 4.71(2H,br-s), 5.87(1H,br-s),
 6.09(1H,br-s), 6.52(1H,d,J=3.2Hz), 6.99(2H,br-t),
 7.05(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.20(2H,m), 7.27(1H,d,J=3.2Hz),
 7.37(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.0Hz).
 30

ESI-masse: 425(MH+).

Eksempel 395: Syntese av 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-acetamidindolin

35

395-1) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin

Til en oppløsning av 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)-piperidin-4-yl]-6-bromindolin (1,50 g) oppnådd i eksempel 293 i tetrahydrofuran (50 ml) ble det ved -78°C dråpevis tilsatt en 1,6 M oppløsning (3 ml) av n-butyllitium i heksan. Etter 10 min. ble dimetylformamid (0,3 ml) tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid (20 ml) og etylacetat (100 ml) tilsatt dertil, og lagene ble separert. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Fra den resulterende resten ble 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindolin (0,68 g) separert ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat). Dette ble deretter suspendert i en oppløsning av hydroksylammoniumklorid (0,15 g) og vannfritt natriumacetat (0,18 g) i etanol (20 ml) og omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk fortynnet med etylacetat (50 ml), en 2 N vandig oppløsning av natriumhydroksyd (10 ml) og vann (10 ml). Det organiske laget ble separert, vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble det oppnådde 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyiminometylindolin (0,55 g) oppløst i tetrahydrofuran (5 ml). Den resulterende oppløsningen ble tilsatt dråpevis under isavkjøling og omrøring til en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (0,07 g) i tetrahydrofuran (50 ml), og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Under isavkjøling ble vann (0,07 ml), en 5 N vandig oppløsning (0,21 ml) av natriumhydroksyd og ytterligere vann (0,07 ml) forsiktig tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen i denne rekkefølge, etterfulgt av kraftig omrøring. Det resulterende presipitat ble frafiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved NH-silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/metanol-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,23 g) som en brun amorf substans (totalt utbytte: 17,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1.24 (6H, s), 1.78-2.10 (4H, m), 2.38-2.51 (2H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 2.89-2.98 (2H, m),

3.17(2H,s), 3.20-3.35(2H,m), 3.42-3.55(1H,m), 6.61(1H,s),
 6.88(1H,d,J=8.0Hz), 6.94-7.01(3H,m), 7.14-7.20(2H,m).
395-2) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-
acetamidometylinolin

5

Under isavkjøling ble acetylklorid (0,05 ml) tilsatt dråpevis
 til en oppløsning av 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)-
 piperidin-4-yl]-6-aminometylinolin (0,22 g) oppnådd ovenfor
 og trietylamin (0,5 ml) i tetrahydrofuran (10 ml), og den
 resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1
 time. Deretter ble en 1 N vandig oppløsning (5 ml) av
 natriumhydroksyd og vann (10 ml) tilsatt til reaksjons-
 blandingen som ble ekstrahert med etylacetat, vasket med
 saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter
 avdampning av løsningsmiddelet ble resten rensset ved
 silikagelkolonnekromatografi (kloroform/metanol-system) og
 krystallisert fra etylacetat/heksan til å gi den i over-
 skriften angitte forbindelse (0,18 g) som et gulhvitt pulver
 (utbytte: 73,7%).

20 sm.p.: 131 - 133°C.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.21(6H,s), 1.83(3H,s),
 1.80-2.06(4H,m), 2.98-3.20(4H,m), 3.07(2H,s), 3.21-
 3.42(2H,m), 3.58-3.68(1H,m), 4.14(2H,d,J=6Hz), 6.41(1H,s),
 6.50(1H,br-d), 6.94(1H,br-d), 7.14-7.22(2H,m), 7.28-
 7.38(2H,m), 8.17-8.21(1H,m).

ESI-masse: 428 (MH+).

30

Eksempel 396: Syntese av 2,2-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)-
piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin

396-1) N-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-metoksyanilin

35

Under isavkjøling ble natriumtriacetoksyborhydrid (12,0 g)
 tilsatt til en flytende blanding av m-anisidin (4,40 g), 1-
 acetylpiperidin-4-on (5,0 g) og eddiksyre (8 ml) i dikloretan
 (80 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved

romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (200 ml) og en 5 N vandig oppløsning (35 ml) av natriumhydroksyd ble tilsatt dertil. Det organiske laget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble resten renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (7,80 g) som en brun olje (utbytte: 87,9%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.30-1.45(2H,m), 2.06-2.18(2H,m), 2.11(3H,s), 2.76-2.85(1H,m), 3.13-3.22(1H,m), 3.43-3.51(1H,m), 3.78(3H,s), 3.76-3.93(1H,m), 4.46-4.53(1H,m), 6.24(1H,br-s), 6.28-6.36(2H,m), 7.11(1H,t,J=8.0Hz).

396-2) N-(1-acetylpiperidin-4-yl)-N-(2-metyl-2-propen-1-yl)-3-metoksyanilin

20

En blanding av N-(1-acetylpiperidin-4-yl)-3-metoksyanilin (2,0 g), 3-klor-2-metylpropen (10 ml) og kaliumkarbonat (5,0 g) i dimetylformamid (50 ml) ble reagert ved 80°C i 6 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og delt mellom etylacetat og vann. Etylacetatlaget ble vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble resten renset ved silikagelkolonnekromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (1,55 g) som en gul olje (utbytte: 63,6%).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) ; δ (ppm) 1.46-1.60(2H,m), 1.73(3H,s), 1.86-1.98(2H,m), 2.11(3H,s), 2.58(1H,dt,J=8.8,2.4Hz), 3.14(1H,dt,J=8.8,2.4Hz), 3.59(2H,s), 3.77(3H,s), 3.80-3.94(2H,m), 4.73-4.81(1H,s), 4.87(2H,d,J=9.2Hz), 6.22-6.37(3H,m), 7.12(1H,t,J=8.0Hz).

396-3) 2,2-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin

- Under nitrogenatmosfære ble N-(1-acetylpiperidin-4-yl)-N-(2-metyl-2-propen-1-yl)-3-metoksyanilin (1,50 g) oppvarmet under tilbakeløp i nærvær av sinkklorid (2,0 g) i xylen (30 ml) i 4 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble en 5 N vandig oppløsning (20 ml) av natriumhydroksyd og etylacetat (100 ml) tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min. Etylacetatlaget ble separert, vasket i rekkefølge med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble resten oppløst i etanol (30 ml). Deretter ble en 5 N vandig oppløsning (10 ml) av natriumhydroksyd tilsatt dertil og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 timer. Etter konsentrering av blandingen ble resten delt mellom etylacetat og vann, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved silikagelkolonne-kromatografi (etylacetat/heksan-system) til å gi en gul oljeaktig blanding (0,91 g) inneholdende 2,2-dimetyl-1-(piperidin-4-yl)-6-metoksyindolin.
- Denne blandingen ble reagert med 4-fluorfenetylbromid (0,8 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) i nærvær av kaliumkarbonat (1,5 g) ved 70°C i 6 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og resten ble delt mellom vann og etylacetat, etterfulgt av ekstrahering med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende resten ble rensset ved høytytelses-væskerkromatografi (ODS-kolonne, acetonitril/vann/70% perklor-syre-system). Etter konsentrering av løsningsmiddelet ble resten gjort basisk, ekstrahert med etylacetat, vasket med vann, tørket og konsentrert til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,31 g) som en blekgul olje.

Deretter ble dette produktet omdannet til et oksalat på en vanlig måte til å gi et grønnaktig blekblått pulver.

Oksalat:

sm.p.: 228°C (spalting).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.22(6H,s), 1.58-1.69(2H,m),
2.50-2.75(4H,m), 2.94-3.11(4H,m), 3.15-3.25(2H,m), 3.36-
3.61(3H,m), 3.66(3H,s), 6.01(1H,d,J=8Hz), 6.22(1H,s),
6.82(1H,d,J=8Hz), 7.14-7.24(2H,m), 7.30-7.38(2H,m).

ESI-masse: 383(MH+).

Eksempel 397: Syntese av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-metyllureido)metylindol

15

Under isavkjøling ble metylisocyanat (0,02 g) tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin (0,09 g) oppnådd i eksempel 132 i etylacetat (10 ml), og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det resulterende presipitat ble samlet ved filtrering, vasket med eter/heksan og tørket til å gi den i overskriften angitte forbindelse (0,07 g) som et hvitt pulver (utbytte: 67%).

sm.p.: 192°C (spalting).

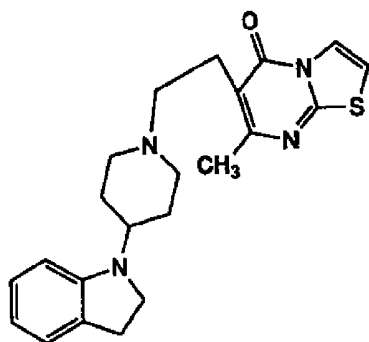
¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.88-2.04(4H,m), 2.19-
2.27(2H,m), 2.54-2.61(2H,m), 2.57(3H,d,J=4.4Hz), 2.74-
2.80(2H,m), 3.09(2H,br-d), 4.25-4.34(1H,m),
4.28(2H,d,J=6.0Hz), 5.73-5.78(1H,m), 6.26-6.32(1H,m),
6.40(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.08-7.14(2H,m),
7.27-7.32(2H,m), 7.39(1H,s), 7.44-7.48(2H,m).

ESI-masse: 409(MH+).

35

Den kjemiske formelen til forbindelsene i henhold til eksempler 294 til 397 er angitt i det etterfølgende.

Referanseeksempel 1: Syntese av 1-{1-[2-(5-okso-7-metyl-5H-pyrimidino[2,1-b][1,3]tiazol-6-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin
 [Forbindelse nr. 5 omhandlet i WO96/23784]



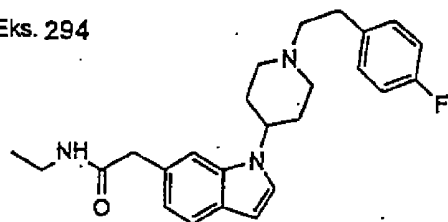
1-[1-(2-aminoetyl)piperazin-4-yl]indolin (192 mg) ble oppløst i DMF (5 ml), og deretter ble 7-metyl-6-(2-kloretyl)-5H-pyrimidino[2,1-b][1,3]tiazol-5-on (239 mg) og trietylamin (0,159 ml) tilsatt dertil. Deretter ble den resulterende blandingen omrørt ved 80°C i 11 timer og deretter ved 100°C i 8 timer. Etter tilsetning av vann ble reaksjonsløsningen ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter avdampning av løsningsmiddelet ble den resulterende resten rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metanol/metylenklorid-system) til å gi den i overskriften angitte forbindelse (46 mg) som en olje.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

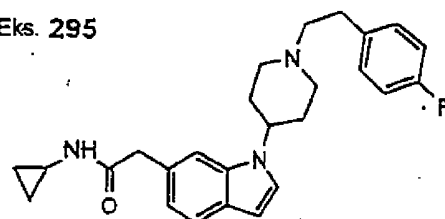
δ(ppm) 1.60-1.89(6H, m), 2.15-2.24(2H, m), 2.45(3H, s), 2.51-2.58(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 2.94(2H, t, J=8.2Hz), 3.14-3.22(2H, m), 3.39(2H, t, J=8.2Hz), 3.36-3.44(1H, m), 6.41(1H, d, J=7.6Hz), 6.60(1H, t, J=7.6Hz), 6.92(1H, d, J=4.8Hz), 7.01-7.07(2H, m), 7.91(1H, d, J=4.8Hz).

FAB-masse: 395 (MH⁺).

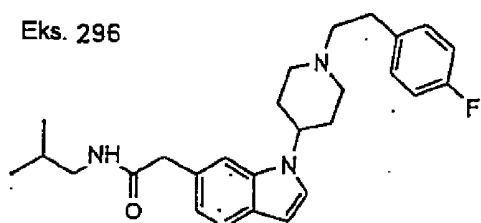
Eks. 294



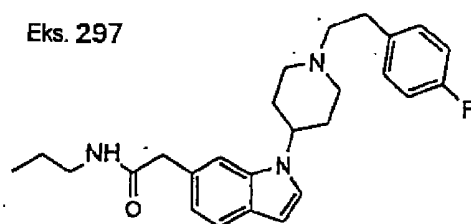
Eks. 295



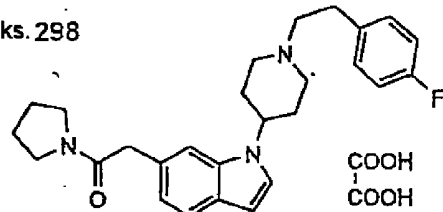
Eks. 296



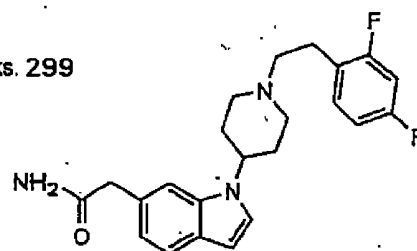
Eks. 297



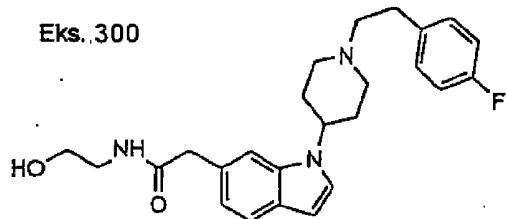
Eks. 298



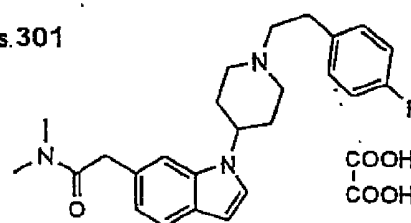
Eks. 299



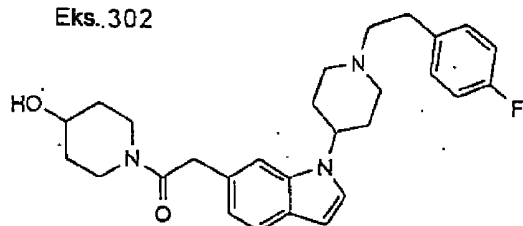
Eks. 300



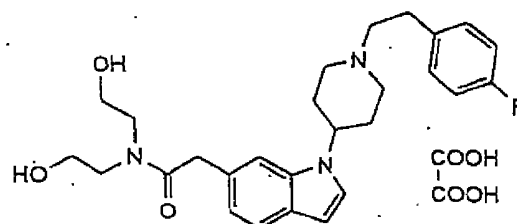
Eks. 301



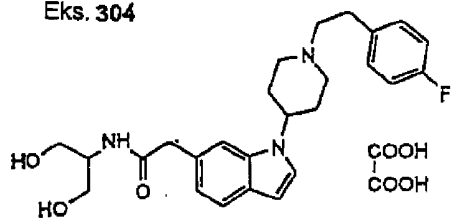
Eks. 302



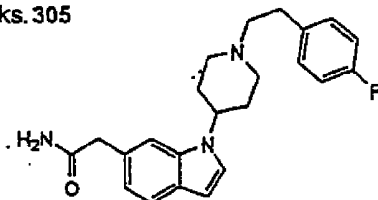
Eks. 303



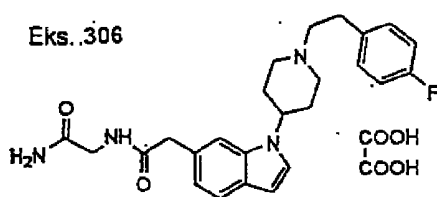
Eks. 304



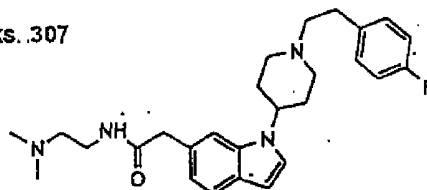
Eks. 305



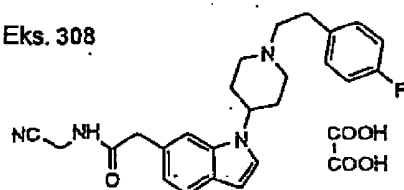
Eks. 306



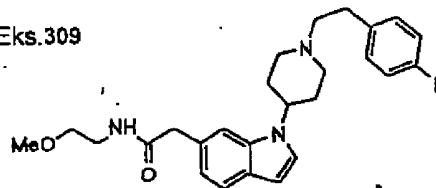
Eks. 307



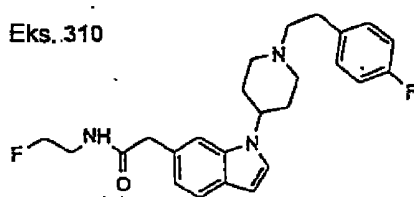
Eks. 308



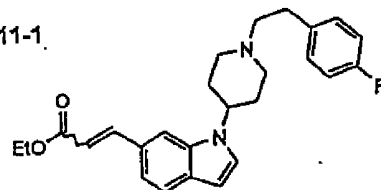
Eks. 309



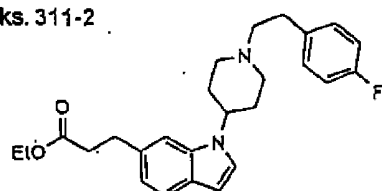
Eks. 310



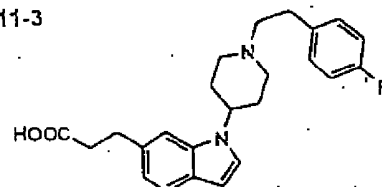
Eks. 311-1



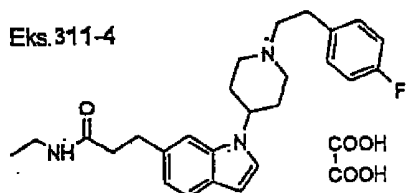
Eks. 311-2



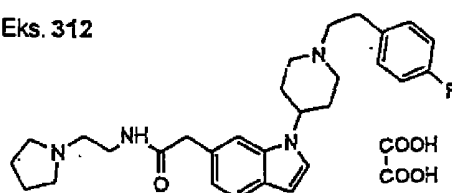
Eks. 311-3



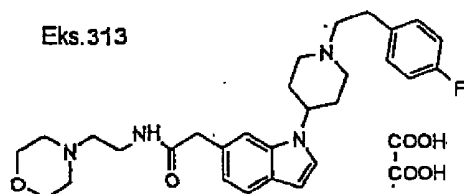
Eks. 311-4



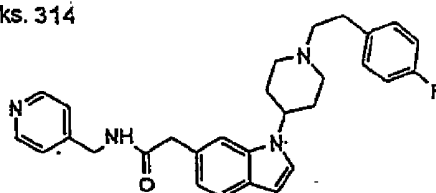
Eks. 312



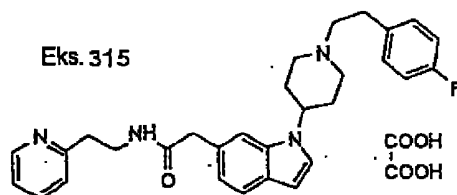
Eks. 313



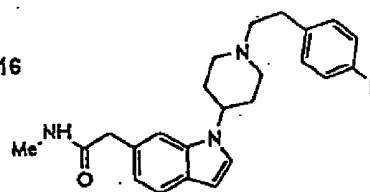
Eks. 314



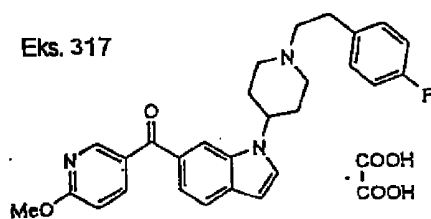
Eks. 315



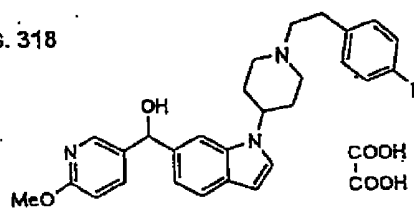
Eks. 316



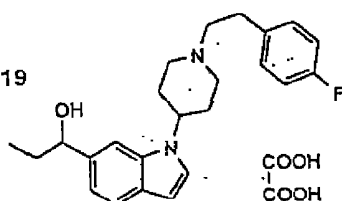
Eks. 317



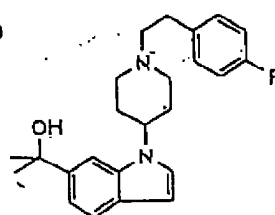
Eks. 318



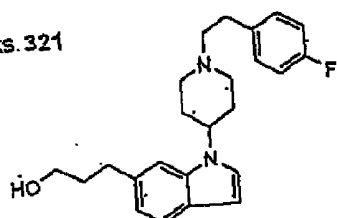
Eks. 319



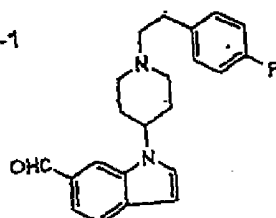
Eks. 320



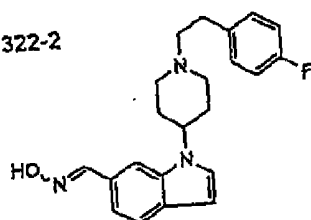
Eks. 321



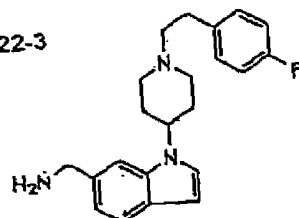
Eks. 322-1



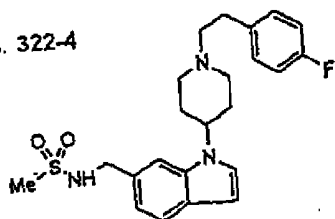
Eks. 322-2



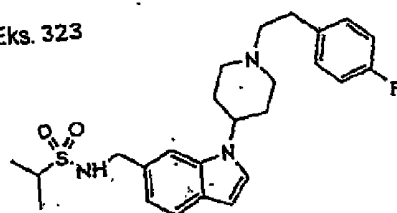
Eks. 322-3



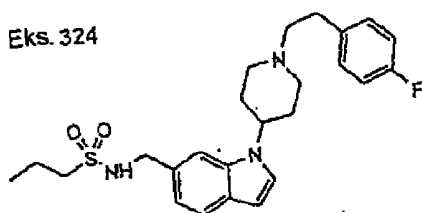
Eks. 322-4



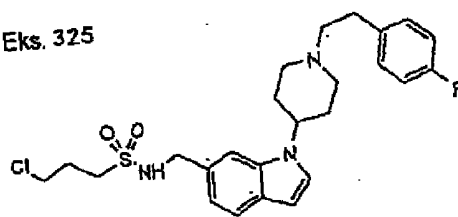
Eks. 323



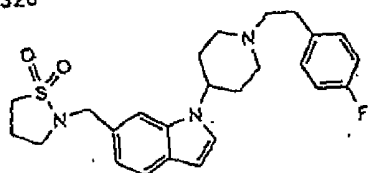
Eks. 324



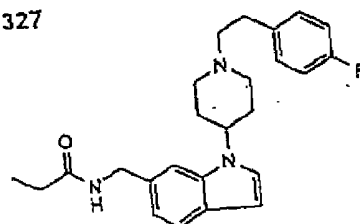
Eks. 325



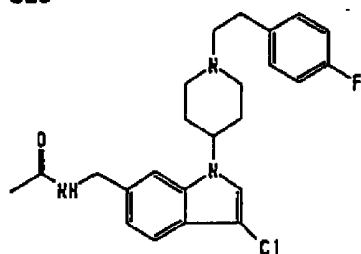
Eks. 326



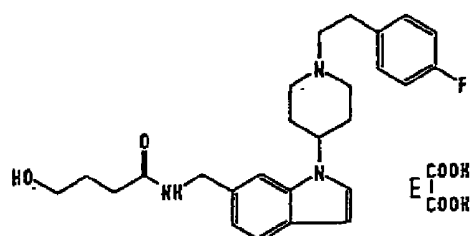
Eks. 327



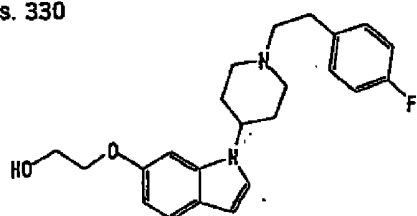
Eks. 328



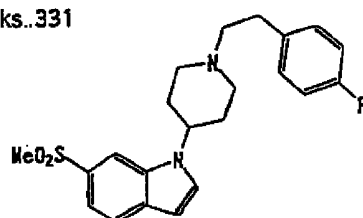
Eks. 329



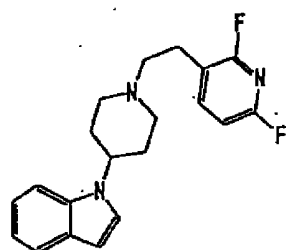
Eks. 330



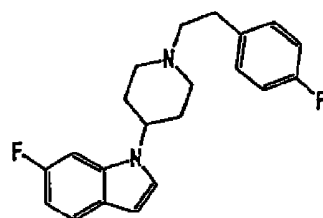
Eks. 331



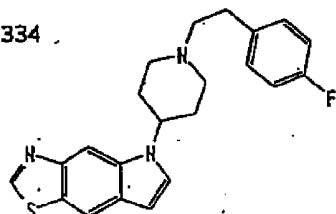
Eks. 332



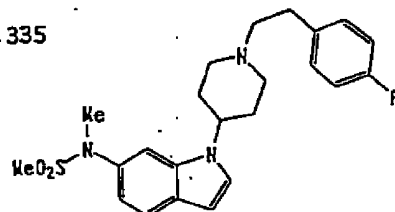
Eks. 333



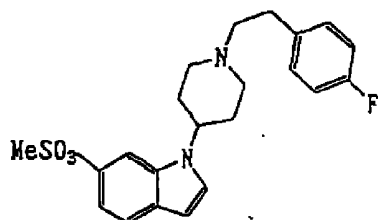
Eks. 334



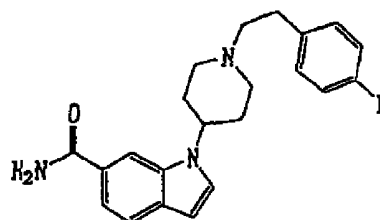
Eks. 335



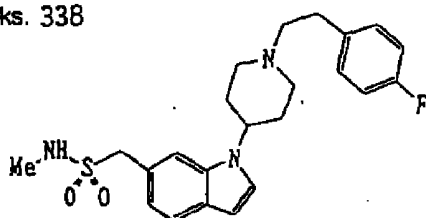
Eks. 336



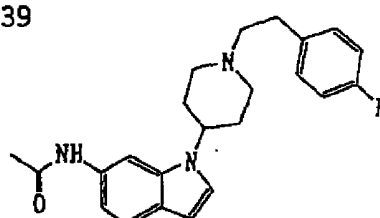
Eks. 337



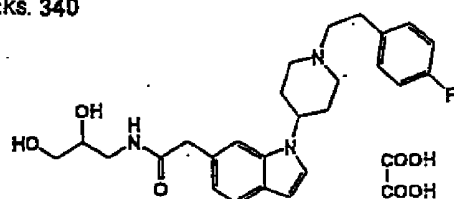
Eks. 338



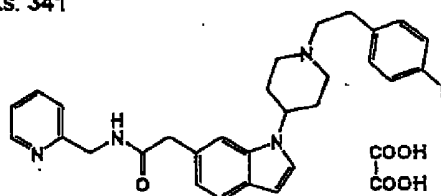
Eks. 339



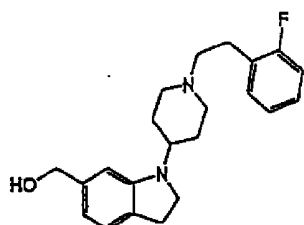
Eks. 340



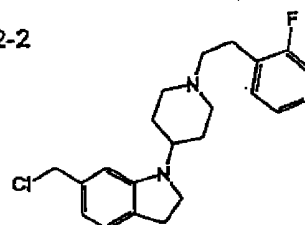
Eks. 341



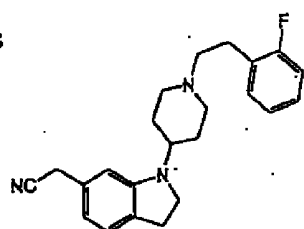
Eks. 342-1



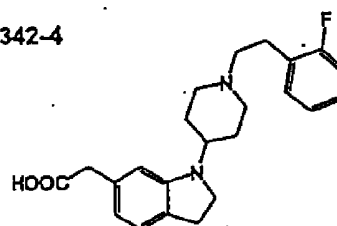
Eks. 342-2



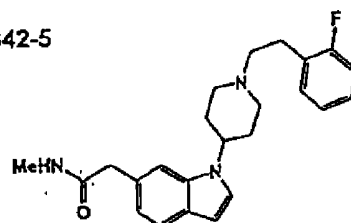
Eks. 342-3



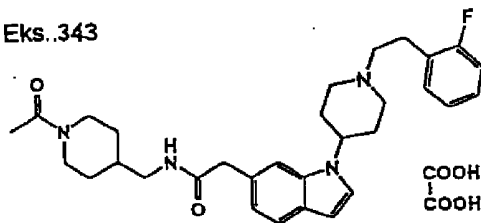
Eks. 342-4



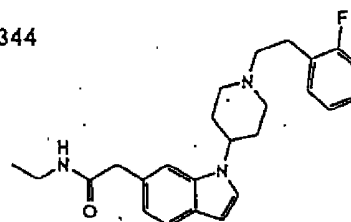
Eks. 342-5



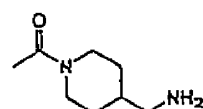
Eks. 343



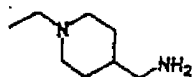
Eks. 344



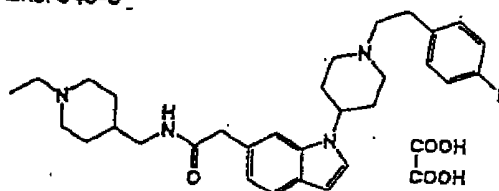
Eks. 345-1



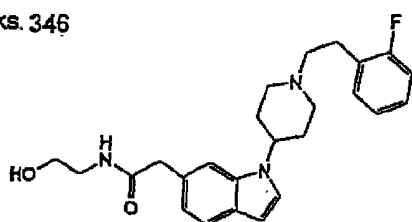
Eks. 345-2



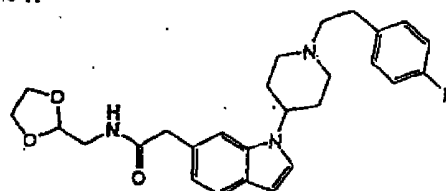
Eks. 345-3



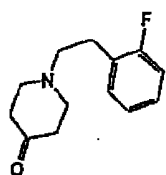
Eks. 346



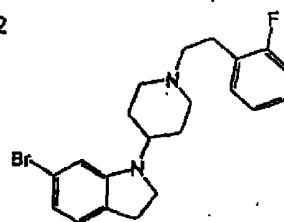
Eks. 347



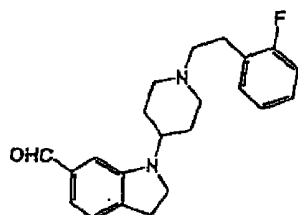
Eks. 348-1



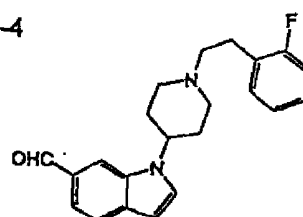
Eks. 348-2



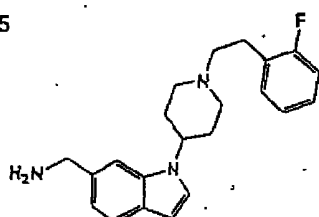
Eks. 348-3



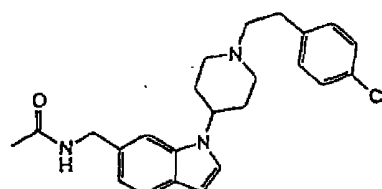
Eks. 348-4



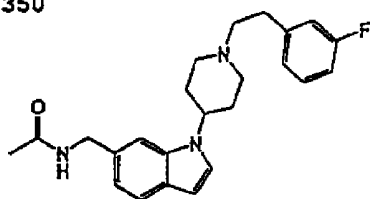
Eks. 348-5



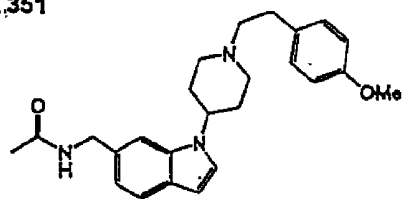
Eks. 349



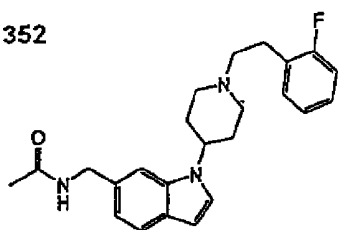
Eks. 350



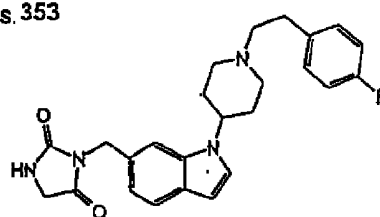
Eks. 351



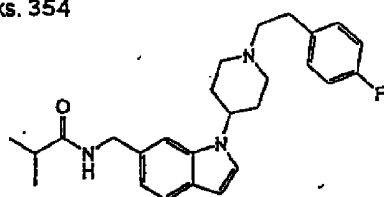
Eks. 352



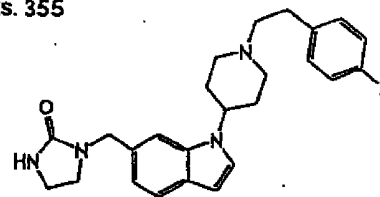
Eks. 353



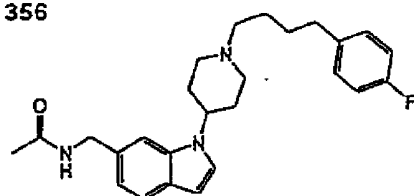
Eks. 354



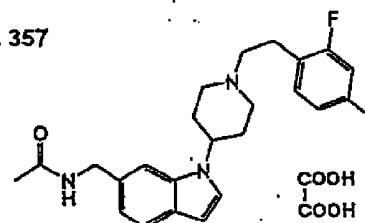
Eks. 355



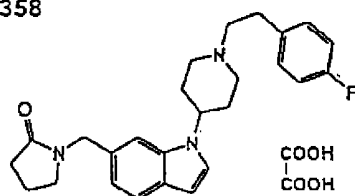
Eks. 356



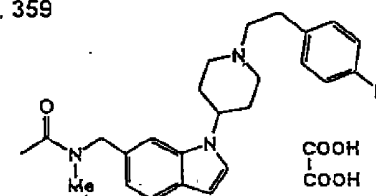
Eks. 357



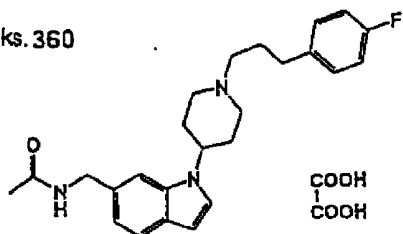
Eks. 358



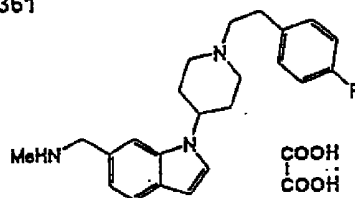
Eks. 359



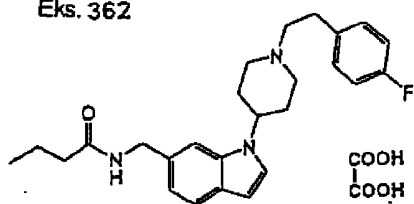
Eks. 360



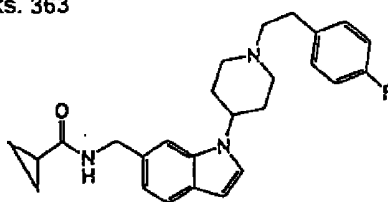
Eks. 361



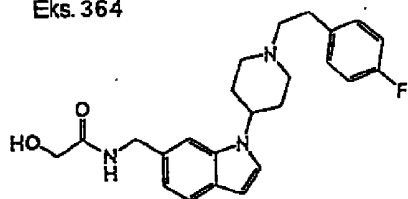
Eks. 362



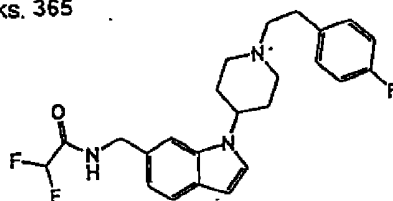
Eks. 363



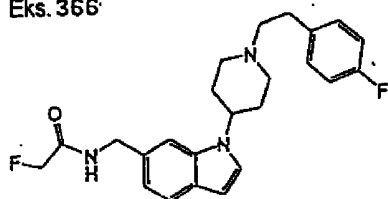
Eks. 364



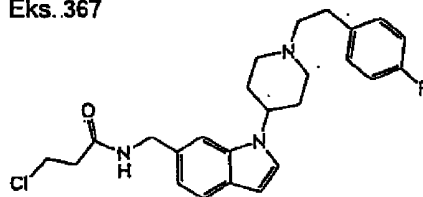
Eks. 365



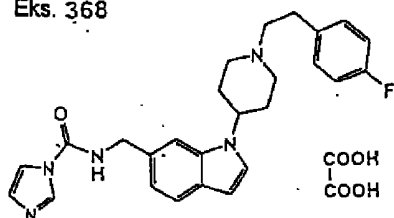
Eks. 366



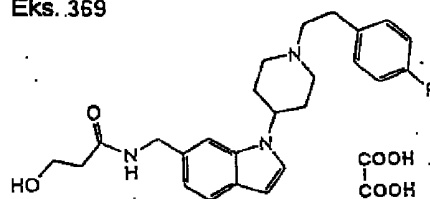
Eks. 367



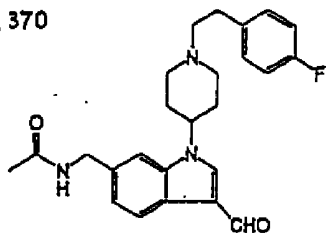
Eks. 368



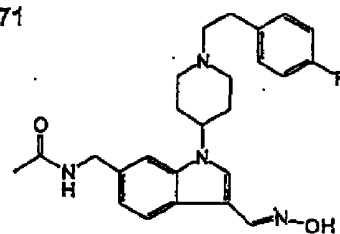
Eks. 369



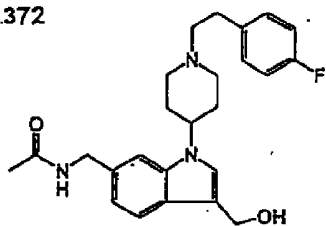
Eks. 370



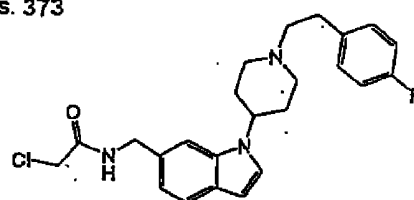
Eks. 371



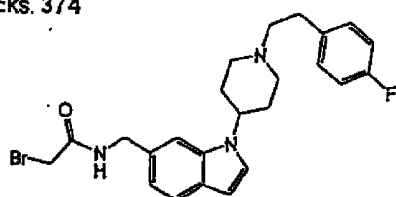
Eks. 372



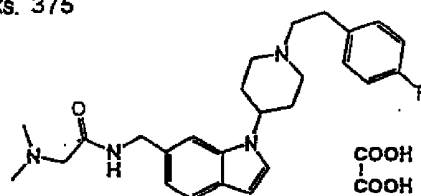
Eks. 373



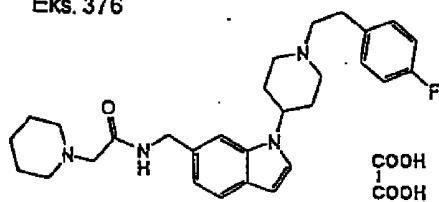
Eks. 374



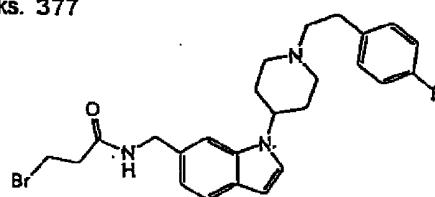
Eks. 375



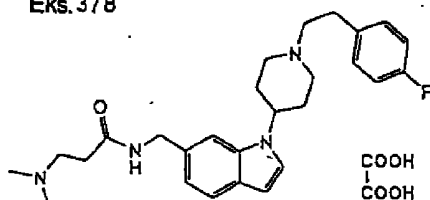
Eks. 376



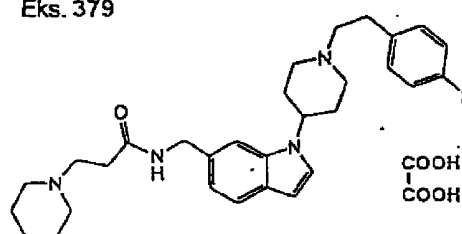
Eks. 377



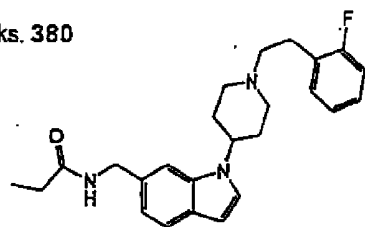
Eks. 378



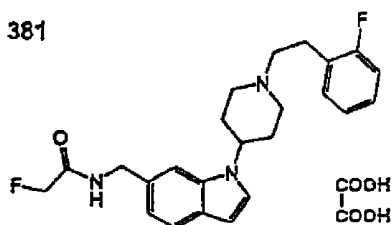
Eks. 379



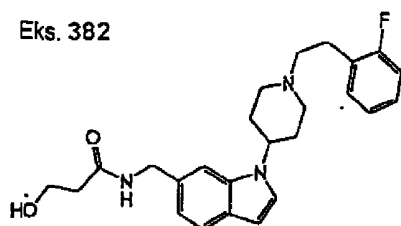
Eks. 380



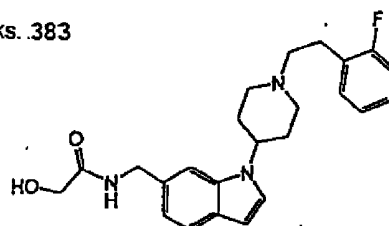
Eks. 381



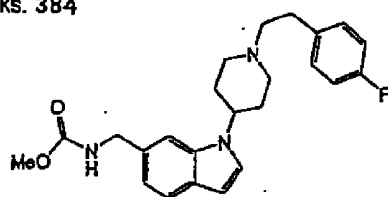
Eks. 382



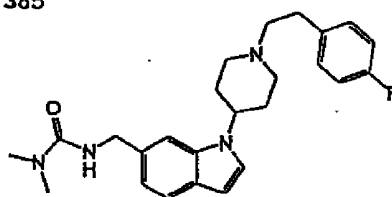
Eks. 383



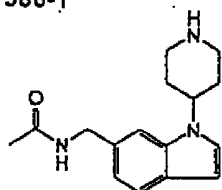
Eks. 384



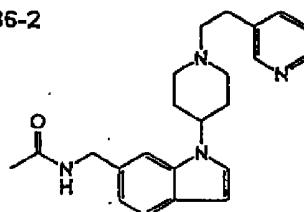
Eks. 385



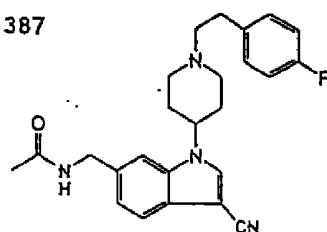
Eks. 386-1



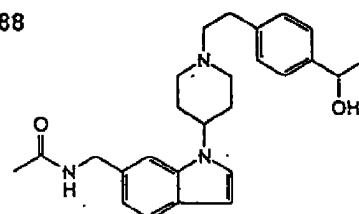
Eks. 386-2



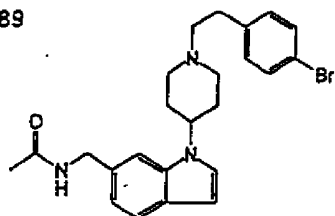
Eks. 387



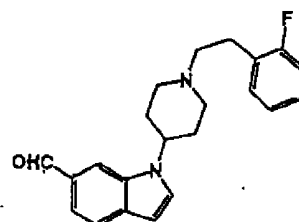
Eks. 388



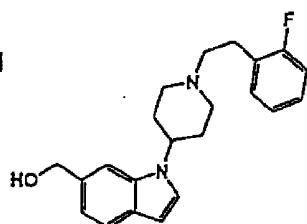
Eks. 389



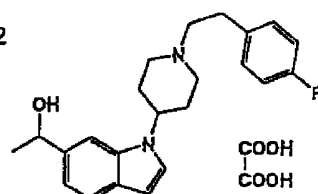
Eks. 390



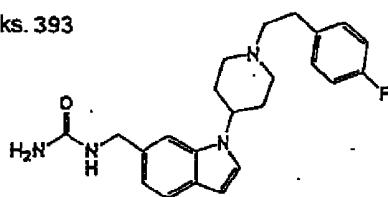
Eks. 391



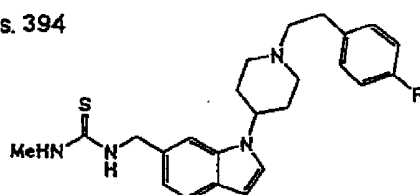
Eks. 392



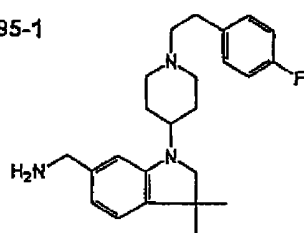
Eks. 393



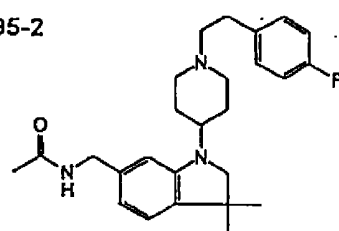
Eks. 394



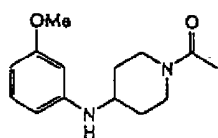
Eks. 395-1



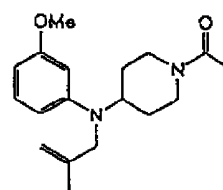
Eks. 395-2



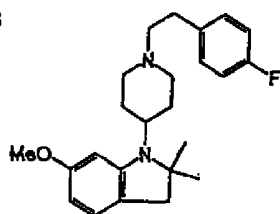
Eks. 396-1



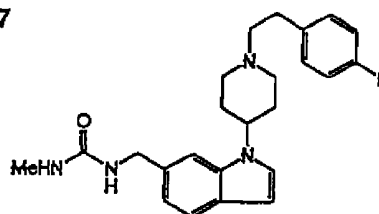
Eks. 396-2



Eks. 396-3

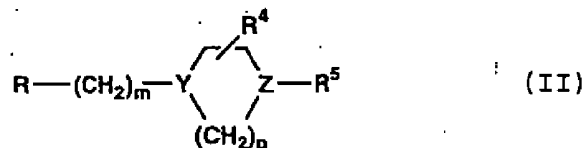


Eks. 397



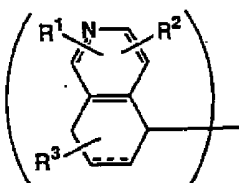
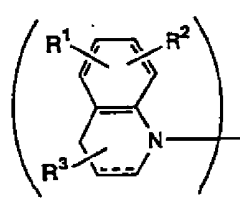
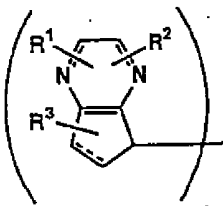
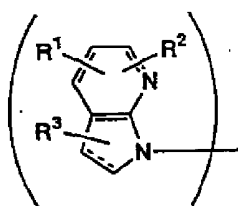
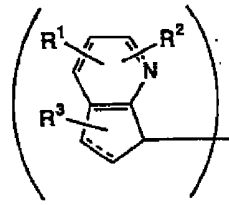
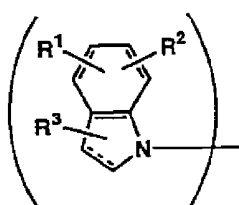
PATENTKRAV

1. 1,4-substituert cyklisk aminderivat,
karakteriseret ved at det er representert
ved den efterfølgende formel (II) eller et farmakologisk
aksepterbart salt derav:



[hvor R repræsenterer en substituent valgt fra de følgende:

XX

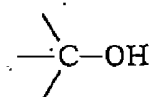


(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

5 er en enkelt- eller dobbeltbinding,

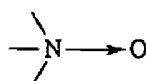
Y og Z er like eller forskjellige fra hverandre og representerer hver metin, nitrogen, en gruppe representert ved den følgende formel:

10



eller en gruppe representert ved den følgende formel:

15

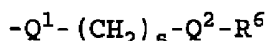


forutsatt at minst en av dem representerer nitrogen;

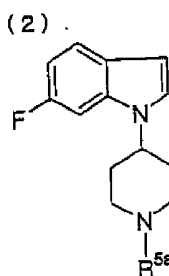
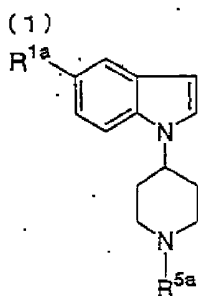
R^1 og R^2 er like eller forskjellige fra hverandre og representerer hver hydrogen, halogen, hydroksy, halogenert C_1 - C_6 -alkylsulfonylaminoalkyl, 2-pyrrolidinon-1-yl, 1-hydroksy-1-(metoksy-pyridyl)metyl, metoksy-pyridylkarbonyl, 1,3-propan-sultum-2-yl, 1-hydroksy-1-pyridylmetyl, pyridyl- C_1 - C_4 -alkyl hvor pyridyl eventuelt er substituert med C_1 - C_6 -alkoksy, halogen eller di- C_1 - C_6 -alkylamino, 1-pyrimidin-1-hydroksymetyl, 1-pyrrolyl-1-hydroksymetyl, pyrrolyl- C_1 - C_6 -alkyl, imidazol- C_1 - C_6 -alkyl, triazolyl- C_1 - C_6 -alkyl, tiazolyl- C_1 - C_6 -alkyl, pyrrolidinylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, morfolinylkarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl, halogen- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonylamino- C_1 - C_6 -alkyl, di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl som eventuelt er N-substituert med C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cykloalkyl, hydroksy- C_1 - C_6 -alkyl, aminokarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, halogen- C_1 - C_6 -alkyl, cyano- C_1 - C_6 -alkyl, di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl, pyrrolidinyl- C_1 - C_6 -alkyl, morfolinyl- C_1 - C_6 -alkyl, pyridyl- C_1 - C_6 -alkyl, N- C_1 - C_6 -alkanoylpiperidyl- C_1 - C_6 -alkyl, N- C_1 - C_6 -alkylpiperidyl- C_1 - C_6 -alkyl, dioksolanyl- C_1 - C_6 -alkyl, hydroksy- C_1 - C_6 -alkylamido- C_1 - C_6 -alkyl, amino, nitro, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkanoyl, C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 -

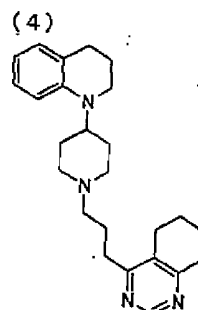
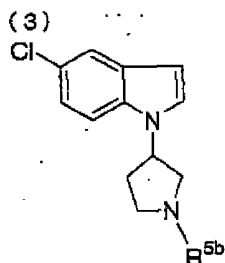
- C₆-alkylamino, cyano, C₁-C₆-alkylsulfonyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkylsulfonylamino, N-C₁-C₆-alkyl-C₁-C₆-alkylsulfonylamino, C₁-C₆-alkanoylamino, eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert amino-C₁-C₆-alkyl,
- 5 eventuelt N-substituert med C₁-C₆-alkyl C₁-C₆-alkanoylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-acylaminoalkyl, eventuelt med halogen substituert fenyl, eventuelt med halogen substituert fenylsulfonylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyloksy, hydroksy-iminometyl, (2-pyrrolidon-1-yl)metyl, (2-piperidon-1-
- 10 yl)metyl, eventuelt med halogen substituert fenyl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkylkarbonylamino-C₁-C₆-alkyl, ureido-C₁-C₆-alkyl, (succinimido-1-yl)-C₁-C₆-alkyl, karbamoyl, eventuelt med C₁-C₆-alkyl eller C₃-C₆-cykloalkyl substituert karbamoyl-C₁-C₆-alkyl, eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert pyrrolyl, tio-
- 15 karbamoyl-C₁-C₆-alkyl, formyl, tiazolylkarbonyl, pyrrolyl-karbonyl, pyridylkarbonyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkoksykarbonyl-C₂-C₆-alkenyl, (2-imidazolidinon-1-yl)metyl, (2,4-imidazolidindion-3-yl)metyl, pyridyl, tiazolyl, 1-tiazolyl-1-hydroksymetyl, (2-oksazolidon-3-
- 20 yl)metyl, (glutarimido-1-yl)metyl, C₁-C₆-alkoksykarbonyl-C₁-C₆-alkyl, cyano-C₁-C₆-alkyl, 1-hydroksy C₃-C₆-cykloalkyl, (2,4-tiazolidindion-3-yl)metyl, eventuelt med C₁-C₆-alkanoyl eller C₁-C₆-alkyl substituert 4-piperidylmetyl, pyrrolidinyl-karbonyl-C₁-C₆-alkyl, eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert
- 25 aminosulfonyl-C₁-C₆-alkyl, karboksy-C₁-C₆-alkyl, eller alternativt kan R¹ og R² sammen med atomene hvortil de er bundet danne eventuelt med OH substituert C₁-C₆-alicyklus, eventuelt med amino substituert tiazolgruppe eller C₁-C₃-alkylendioksy;
- 30 R³ representerer hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino, eventuelt med CF₃ substituert fenoksy, pyridyl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksykarbonylamino, eventuelt med halogen eller C₁-C₆-alkoksy substituert fenyl eller fenyl-C₁-C₆-alkyl, eventuelt med halogen substituert fenyl-C₁-C₆-alkyl-C₁-C₆-alkylamino;
- 35 R⁴ representerer hydrogen, C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, fenoksy-C₁-C₄-alkyl hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med halogen, eller fenyl-C₁-C₄-alkoksy-C₁-C₄-alkyl hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med halogen;

R⁵ representerer C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkanoyl, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, en gruppe representert ved formel:



- [hvor Q¹ og Q² begge er enkeltbindinger, eller en av dem er en enkeltbinding mens den andre representerer oksygen, karbonyl, en gruppe representert ved -NHCO-, en gruppe representert ved -NHSO₂- eller en gruppe representert ved >CH-R⁷ (hvor R⁷ representerer hydroksy, C₁-C₆-alkyl eller halogen); s representerer 0 eller et helt tall fra 1 til 6; og R⁶ representerer fenyl eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, C₁-C₆-alkoksy, OH, CN, hydroksy-C₁-C₆-alkyl, hydroksy-C₁-C₆-alkoksy, CF₃, C₁-C₆-alkylsulfonyl, NO₂, NH₂, di-C₁-C₆-alkylsulfonylamino, C₁-C₆-alkylsulfonylamino, C₁-C₆-alkanoylamino, C₁-C₆-alkylamino, hydroksyimino-C₁-C₆-alkyl, amino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkanoylamino-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₆-alkanoylamino-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonylamino-C₁-C₆-alkyl, karbamoyl, C₁-C₆-alkylkarbamoyl-C₁-C₆-alkyl, aminosulfonyl, di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkoksy eller C₁-C₃-alkylendioksy; pyridyl eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra C₁-C₆-alkoksy, CN, hydroksy-C₁-C₆-alkyl eller halogen; tienyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy; tiazolyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy eller CN; indolyl; benzotiazolyl; pyrazinyl eller pyrazolyl eventuelt substituert med halogen; eller ftalimidolyl]; m representerer 0 eller et helt tall fra 1 til 6, og p representerer et helt tall fra 1 til 3, med den betingelse at forbindelsene representert ved de etterfølgende formler (1) - (4):





hvor R^{1a} er hydrogen, klor, fluor eller metoksy,

R^{5a} er hydrogen, metyl eller etoksykarbonyl, og

R^{5b} er hydrogen, benzyl eller etoksykarbonyl, er utelatt.

2. 1,4-substituert cyclisk aminderivat som angitt i krav 1 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m e r 0 o g p e r 2.

3. 1,4-substituert cyclisk aminderivat som angitt i ett eller flere av kravene 1 og 2 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav,

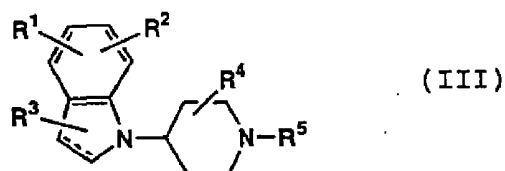
20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t Y e r m e t i n o g Z e r n i t r o g e n.

4. 1,4-substituert cyclisk aminderivat som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 3 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^6 e r v a l g t f r a e v e n t u e l t s o m d e f i n e r t i k r a v 1 s u b s t i t u e r t p y r i d y l, p y r a z i n y l, p y r a z o l y l, t i e n y l o g t i a z o l y l.

30 5. 1,4-substituert cyclisk aminderivat (III) som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 4,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t e r r e p r e s e n t e r t v e d d e n f o l g e n d e f o r m e l e l l e r e t f a r m a k o l o g i s k a k s e p t e r b a r t s a l t d e r a v:



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:



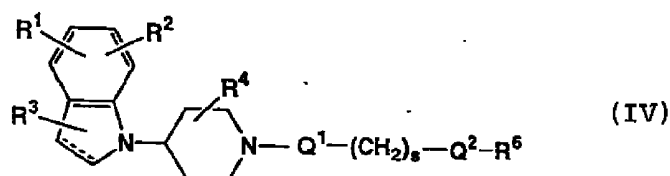
og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er hver som angitt i krav 1.)

5

6. 1,4-substituert cyklisk aminderivat (IV) som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 5, karakterisert ved at det er representert ved den følgende formel eller et farmakologisk aksepterbart salt

10

derav:



15

(hvor bindingen representert ved følgende formel:



20

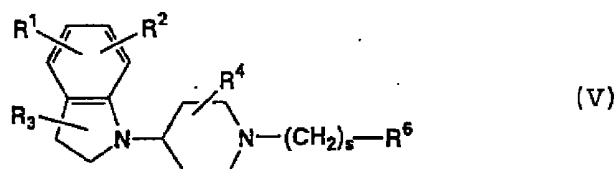
og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , Q^1 , Q^2 og s er hver som angitt i krav 1.)

7. 1,4-substituert cyklisk aminderivat (V) som angitt i krav 6,

25

karakterisert ved at det er representert ved den følgende formel eller et farmakologisk aksepterbart salt derav:

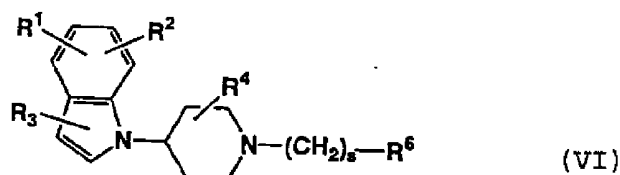
30



35 (hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 og s er hver som angitt i krav 1.)

8. 1,4-substituert cyklisk aminderivat (VI) som angitt i krav 6,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det er representert ved den følgende formel eller et farmakologisk aksepterbart salt derav:



(hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 og s hver er som angitt i krav 1.)

9. 1,4-substituert cyklisk aminderivat som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 8 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det er en forbindelse valgt fra de følgende:

- (1) 1-[1-(4-fluorfenyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (2) 1-[1-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (3) 1-(1-fenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (4) 1-[1-(4-bromfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (5) 1-[1-(3-klorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (6) 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (7) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (8) 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (9) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (10) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (11) 1-[1-(3,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (12) 1-[1-(3,5-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (13) 1-[1-(4-fluorfenylpropyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (14) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl}indolin,
- (15) 1-[1-(4-fluorfenylbutyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (16) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]metylindolin,
- (17) 1-{2-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]etyl}indolin,
- (18) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (19) 1-[1-(3-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (20) 1-[1-(4-hydroksyfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (21) 1-[1-(4-cyanofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,

- (22) 1-[1-(3-hydroksymetylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (23) 1-[1-(4-hydroksymetylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (24) 1-{1-[4-(2-hydroksyetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (25) 1-{1-[4-(1-hydroksyetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}indolin,
 5 (26) 1-{1-[4-(2-hydroksyetoksy)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 indolin,
 (27) 1-[1-(4-trifluormetylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (28) 1-[1-(4-metansulfonylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (29) 1-[1-(4-nitrofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 10 (30) 1-[1-(4-aminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (31) 1-[1-(4-metylsulfonylamino)fenetyl]piperidin-4-yl]indolin
 og
 1-{1-[4-bis(metylsulfonyl)amino)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 indolin,
 15 (32) 1-[1-(4-acetamidofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (33) 1-[1-(4-etylaminofenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (34) 1-[1-(4-hydroksyiminometylfenetyl)piperidin-4-yl]-
 indolin,
 (35) 1-[1-(4-aminometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 20 (36) 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (37) 1-[1-(4-kloracetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]-
 indolin,
 (38) 1-[1-(4-metansulfonylamino)metilfenetyl]piperidin-4-yl]-
 indolin,
 25 (39) 1-[1-(4-propionylaminometylfenetyl)piperidin-4-yl]-3-
 metilindolin,
 (40) 1-[1-(4-karbamoylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (41) 1-[1-(4-N-isopropylkarbamoylmetilfenetyl)piperidin-4-
 yl]indolin,
 30 (42) 1-[1-(4-sulfamoylfenetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (43) 1-{1-[3-(2-hydroksyetoksy)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 indolin,
 (44) 1-{1-[4-(2-dimetilaminoetoksy)fenetyl]piperidin-4-
 yl}indolin,
 35 (45) 1-{1-[3,4-di(hydroksymetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}-
 indolin,
 (46) 1-{1-[3,4-(metilendioksy)fenetyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (47) 1-{1-[2-(4-klorfenylsulfonylamino)etyl]piperidin-4-yl}-
 indolin,

- (48) 1-{1-[2-(4-metoksyfenylsulfonylamino)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (49) 1-{1-[2-(4-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (50) 1-{1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 5 (51) 1-{1-[2-(3-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (52) 1-{1-[2-(2-metoksy-5-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 (53) 1-{1-[2-(3-metoksypyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 10 (54) 1-{1-[2-(2-cyanopyridin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 (55) 1-{1-[2-(2-hydroksymetylpiperidin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (56) 1-{1-[2-(3-hydroksymetylpiperidin-5-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 15 (57) 1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (58) 1-{1-[2-(2-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (59) 1-{1-[2-(3-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (60) 1-[1-(2-tiazolyetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 20 (61) 1-[1-(4-metyl-5-tiazolyetyl)piperidin-4-yl]indolin,
 (62) 1-{1-[(indol-3-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (63) 1-{1-[2-(6-benzotiazolyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (64) 1-[1-(5-metoksy-2-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (65) 1-[1-(2-metoksy-5-tiazolyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 25 (66) 1-[1-(2-cyano-5-tiazolyl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (67) 1-(1-pyrazinyetyl)piperidin-4-yl}indolin,
 (68) 1-{1-[2-(4-brompyrazol-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (69) 1-{1-[3-(4-fluorfenoksy)propyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (70) 1-{1-[3-(4-hydroksymetylfenoksy)propyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 30 (71) 1-{1-[3-(4-hydroksyetylfenoksy)propyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 (72) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)-4-oksobutyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 35 (73) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksybutyl]piperidin-4-yl}-indolin,
 (74) 1-[1-(ftalimido-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}indolin,
 (75) 1-[1-(4-fluorbenzamido)etyl]piperidin-4-yl}indolin,

- (76) 1-{1-[1-(3,4-dimetoksyfenyl)propan-2-yl]piperidin-4-yl}-indolin,
- (77) 1-{1-[(1,4-benzodioksan-2-yl)metyl]piperidin-4-yl}-indolin,
- 5 (78) 1-{1-[3-(3,4-metylendioksyfenoksy)propyl]piperidin-4-yl}indolin,
- (79) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-metylpiperidin-4-yl]indolin,
- (80) 1-(1-benzyl-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl)indolin,
- (81) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl]-indolin,
- 10 (82) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-hydroksymetylpiperidin-4-yl]-indolin,
- (83) 1-[2-(4-acetamidometylfenyl)etyl]-4-(indan-1-yl)-piperidin-1-oksyd,
- 15 (84) 1-[1-etyl-3-(4-fluorfenoksymetyl)piperidin-4-yl]indolin,
- (85) 1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]-indolin,
- (86) 1-[1-etyl-3-(4-fluorbenzyloksymetyl)piperidin-4-yl]-indolin,
- 20 (87) 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)indolin-7-karbaldehyd,
- (88) 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- (89) 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindolin,
- (90) 1-[1-(t-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]-6-aminometylindolin,
- 25 (91) 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-bromindolin,
- (92) 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-fluorindolin,
- (93) 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-formylindolin,
- (94) 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-hydroksyiminometylindolin,
- 30 (95) 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-aminometylindolin,
- (96) 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-6-acetamidometylindolin,
- (97) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin,
- (98) 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin,
- 35 (99) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-metoksyindolin,
- (100) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- (101) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- (102) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klorindolin,

- (103) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin,
(104) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksy-
indolin,
(105) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-metoksyindolin,
5 (106) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin,
(107) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metoksyindolin,
(108) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6,7-dimetoksy-
indolin,
(109) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-nitroindolin,
10 (110) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin,
(111) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylamino-
indolin,
(112) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etylamino-
indolin,
15 (113) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isopropylamino-
indolin,
(114) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-dimetylamino-
indolin,
(115) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-
20 indolin,
(116) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-
aminoindolin,
(117) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etansulfonyl-
aminoindolin,
25 (118) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propansulfonyl-
aminoindolin,
(119) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluor-
benzensulfonylamino)indolin,
(120) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetylan-
30 sulfonylamino)indolin,
(121) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksyetoksy-
indolin,
(122) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-
oksyindolin,
35 (123) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hidroksyetoksy-
indolin,
(124) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindolin,
(125) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoyl-
indolin,

- (126) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-pyrrolyl-karbonyl)indolin,
(127) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetylintolin,
(128) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-
5 indolin,
(129) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-tiokarbamoyl-metylintolin,
(130) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylintolin,
(131) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyimino-
10 metylintolin,
(132) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometyl-indolin,
(133) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
15 (134) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
(135) 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-indolin,
(136) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetyl-
20 indolin,
(137) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-etyl)indolin,
(138) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-propyl)indolin,
25 (139) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-1-metyletyl)indolin,
(140) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-cyklobutyl)indolin,
(141) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-cyklopentyl)indolin,
30 (142) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klormetyl-indolin,
(143) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluormetyl-indolin,
35 (144) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-fluoretyl)-indolin,
(145) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometyl-indolin,

- (146) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karboksymetyl-indolin,
(147) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylemetyl-indolin,
5 (148) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(metylkarbamoylemetyl)indolin,
(149) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylemetyl)indolin,
(150) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propylkarbamoylmetyl)indolin,
10 (151) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isopropylkarbamoylmetyl)indolin,
(152) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(isobutylkarbamoylmetyl)indolin,
15 (153) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(t-butylkarbamoylmetyl)indolin,
(154) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(cyklopropylkarbamoylmetyl)indolin,
(155) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(tetrametylenkarbamoylmetyl)indolin,
20 (156) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylaminometylindolin,
(157) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-butyryl)-aminometylindolin,
25 (158) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isobutyrylaminometylindolin,
(159) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropankarboksamidometylindolin,
(160) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylsulfonylaminometylindolin,
30 (161) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindolin,
(162) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometylindolin,
35 (163) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindolin,
(164) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylsulfamoylemetyl)indolin,

- (165) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-acetamido-
etyl)indolin,
(166) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoetyl-
indolin,
5 (167) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-4-
yl)metyl]indolin,
(168) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-acetyl-
piperidin-4-yl)metyl]indolin,
(169) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-etyl-
10 piperidin-4-yl)metyl]indolin,
(170) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(1-metyl-
piperidin-4-yl)metyl]indolin,
(171) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridyl)-
indolin,
15 (172) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl)-
indolin,
(173) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-metylpyrrol-
2-yl)indolin,
(174) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-
20 (2-pyridyl)metyl]indolin,
(175) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)-
metyl]indolin,
(176) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-
(3-pyridyl)metyl]indolin,
25 (177) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(3-pyridyl)-
metyl]indolin,
(178) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksy-4-
pyridylmetyl)indolin,
(179) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-pyridyl-
30 metyl)indolin,
(180) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyridyl-
karbonyl)indolin,
(181) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-
(2-pyridyl)etyl]indolin,
35 (182) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-pyridyl)-
etyl]indolin,
(183) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-pyridyl-
karbonyl)indolin,

- (184) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksypyridin-3-yl)metyl]indolin,
- (185) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksypyridin-3-yl)metyl]indolin,
- 5 (186) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksypyridin-6-yl)metyl]indolin,
- (187) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksypyridin-6-yl)metyl]indolin,
- (188) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-metoksypyridin-5-yl)metyl]indolin,
- 10 (189) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-metoksypyridin-5-yl)metyl]indolin,
- (190) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyridon-5-yl)metyl]indolin,
- 15 (191) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-dimetylamino-pyridin-5-yl)metyl]indolin,
- (192) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-klorpyridin-5-yl)metyl]indolin,
- (193) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(2-tiazolyl)-1-hydroksymetyl]indolin,
- 20 (194) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl-karbonyl)indolin,
- (195) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(4-tiazolyl)-1-hydroksymetyl]indolin,
- 25 (196) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-(5-tiazolyl)-1-hydroksymetyl]indolin,
- (197) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(pyrimidin-2-yl)metyl]indolin,
- (198) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(pyrimidin-5-yl)metyl]indolin,
- 30 (199) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[1-hydroksy-1-(2-pyrrolyl)metyl]indolin,
- (200) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N,N-dimetylaminometylindolin,
- 35 (201) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-fluorfenyl)indolin,
- (202) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-1-yl)metylindolin,

- (203) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-piperidon-1-yl)metylindolin,
(204) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(succinimido-1-yl)metylindolin,
5 (205) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(glutarimido-1-yl)metylindolin,
(206) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazol-idonyl)metylindolin,
(207) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazol-
10 idindion-3-yl)metylindolin,
(208) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-oksazolidon-3-yl)metylindolin,
(209) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-tiazol-idindion-3-yl)metylindolin,
15 (210) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyrrol-1-yl)-metylindolin,
(211) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(imidazol-1-yl)metylindolin,
(212) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-
20 1-yl)metylindolin og
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,3-triazol-2-yl)metylindolin,
(213) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2,4-triazol-2-yl)metylindolin,
25 (214) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-tiazolyl)-metylindolin,
(215) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-(4-metoksybenzyl)indolin,
(216) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-metylindolin,
30 (217) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-aminoindolin,
(218) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-metan-sulfonylaminoindolin,
(219) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5-klor-6-metoksy-
35 indolin,
(220) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminoindolin,
(221) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metan-sulfonylaminoindolin,

- (222) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-indolin,
- (223) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-brom-indolin,
- 5 (224) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin,
- (225) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetylindolin,
- (226) 1-{1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindolin,
- 10 (227) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)butyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindolin,
- (228) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin,
- 15 (229) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindolin,
- (230) 1-[1-(4-sulfamoylfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindolin,
- (231) 1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- 20 (232) 1-[1-(4-fluorfenoksypropyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindolin,
- (233) 1-{1-[2-(6-benzotiazolyl)etyl]piperidin-4-yl}-6-metoksyindolin,
- (234) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]tiazolo[5,4-f]-indolin,
- 25 (235) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminotiazolo[5,4-f]indolin,
- (236) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksy-(4a,7a)-cykloheksanoindolin og
- 30 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-hydroksy-(3b,6a)-cykloheksanoindolin,
- (237) 1-(1-metylpiperidin-4-yl)-6-(4-fluorbenzensulfonylamino)indolin,
- (238) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-6-(4-fluorbenzensulfonylamino)indolin,
- 35 (239) 1-(1-etylpiperidinyl)-4-(4-fluorfenyl)indolin,
- (240) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-fluorfenyl)indolin,
- (241) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-metoksyfenyl)indolin,
- (242) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-metoksybenzyl)indolin,

- (243) 1-[(1-etylpiperidin-4-yl)metyl]-3-(4-metoksybenzyl)-indolin,
- (244) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(4-fluorbenzyl)indolin,
- (245) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(3-pyridylmetyl)indolin,
- 5 (246) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(3-metoksýfenetyl)indolin,
- (247) 1-(1-etylpiperidin-4-yl)-3-(3-fluorfenetyl)indolin,
- (255) 7-[4-hydroksy-1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-7H-pyrindin,
- (256) 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-5,6-dihydro-
10 pyrindin,
- (257) 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-dihydro-7H-pyrindin,
- (258) 7-[4-(4-fluorfenetyl)piperazin-1-yl]-5,6-dihydro-7H-pyridin,
- 15 (259) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-aza-indolin,
- (260) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-azaindolin,
- (261) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluor-7-aza-indolin,
- 20 (262) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-aza-indolin,
- (263) 1-[1-(4-metokstfenetyl)piperidin-4-yl]-6-klor-7-aza-indolin,
- (264) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-azaindolin,
- 25 (265) 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-7-metyl-5,6-dihydrocyklopentapyrazin,
- (266) 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-metyl-5,6-dihydro-5H-cyklopentapyrazin,
- (267) 1-{1-[2-(4-metoksýfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- 30 (268) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (269) 1-[1-(4-cyanopropyl)piperidin-4-yl]-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- 35 (270) 1-{1-[2-(2-tienyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (271) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7,8-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,

- (272) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7,8-metylendioksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (273) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- 5 (274) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-oksoetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (275) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-hydroksyetyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- (276) 1-{1-[2-(4-fluorfenyl)-2-fluoretyl]piperidin-4-yl}-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokinolin,
- 10 (283) 5-{4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]piperazin-1-yl}-5,6,7,8-tetrahydroisokinolin,
- (284) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-metylendioksyindolin,
- 15 (285) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol,
- (286) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-isopropylkarbamoylmetyl)indol,
- (287) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-metylpyrrol-2-yl)indol,
- 20 (288) 1-[1-(4-acetamidometylfenetyl)piperidin-4-yl]indol,
- (289) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanoindol,
- (290) 1-[1-(4-fluorfenetyl)-3-metylpiperidin-4-yl]indol,
- (291) 1-[1-(4-fluorfenetyl)homopiperidin-4-yl]-6-metoksyindolin,
- 25 (292) 1-[1-(4-fluorfenetyl)pyrrolidin-3-yl]-6-metoksyindolin,
- (293) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromindolin,
- 30 (294) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(etylkarbamoylmetyl)indol,
- (295) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[N-(cyklopropylkarbamoyl)metyl]indol,
- (296) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[N-(isobutylkarbamoyl)metyl]indol,
- 35 (297) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-propylkarbamoylmetyl)indol,
- (298) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(tetrametylenkarbamoylmetyl)indol,

- (299) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoyl-metylindol,
- (300) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-hidroksy-etyl)karbamoylmetylindol,
- 5 (301) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-dimetylkarbamoylmetylindol,
- (302) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-hidroksy-piperidin-1-yl)karbonylmetylindol,
- (303) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[bis(2-10 hidroksyetyl)karbamoylmetylindol,
- (304) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-di-hidroksypropan-2-yl)karbamoylmetylindol,
- (305) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylmetyl-11 indol,
- 15 (306) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(karbamoyl-metyl)karbamoylmetylindol,
- (307) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-dimetyl-aminoetyl)karbamoylmetylindol,
- (308) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyanometyl-20 karbamoylmetylindol,
- (309) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksy-etyl)karbamoylmetylindol,
- (310) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-fluor-etyl)karbamoylmetylindol,
- 25 (311) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(etyl-karbamoyl)etyl]indol,
- (312) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]karbamoylmetylindol,
- (313) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(morfolin-4-30 yl)etyl]karbamoylmetylindol,
- (314) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyridin-4-yl)-metylkarbamoylmetylindol,
- (315) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[2-(pyridin-2-yl)etyl]karbamoylmetylindol,
- 35 (316) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoyl-metylindol,
- (317) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-metoksy-pyridin-5-yl)karbonylindol,

- (318) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(2-metoksy-pyridin-5-yl)hydroksymetyl]indol,
- (319) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hidroksy-propyl)indol,
- 5 (320) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hidroksy-1-metyletyl)indolin,
- (321) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hidroksy-propyl)indol,
- (322) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfon-
10 amidometylindol,
- (323) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isopropyl-sulfonamidometylindol,
- (324) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-n-propylsulfon-
amidometylindol,
- 15 (325) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropyl)-sulfonamidometylindol,
- (326) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-propan-sultam-2-yl)metylindol,
- (327) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylamino-
20 metylindol,
- (328) 3-klor-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acet-
amidometylindol,
- (329) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(4-hidroksy-butyroylamidometyl)indol,
- 25 (330) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hidroksyetoksy-indol,
- (331) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-indol,
- (332) 1-[1-(2,6-difluor-3-pyridyletyl)piperidin-4-yl]indol,
- 30 (333) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluorindol,
- (334) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]tiazolo[5,4-f]-indol,
- (335) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylmetan-sulfonylamino)indol,
- 35 (336) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metansulfonyl-oksyindol,
- (337) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-karbamoylindol,
- (338) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N-metylsulfa-moylmetyl)indol,

- (339) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidolindol,
(340) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,2-di-
hydroksypropan-3-yl)karbamoylmetylindol,
(341) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(pyridin-2-
5 yl)metylkarbamoylmetylindol,
(342) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metylkarbamoyl-
metylindol,
(343) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-acetyl-
piperidin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol,
10 (344) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-etylkarbamoyl-
metylindol,
(345) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-etyl-
piperidin-4-yl)metylkarbamoylmetylindol,
(346) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-hidroksy-
15 etyl)karbamoylmetylindol,
(347) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1,3-dioksolan-
2-yl)metylkarbamoylmetylindol,
(348) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminometyl-
indol,
20 (349) 1-[1-(4-klorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indol,
(350) 1-[1-(3-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indol,
(351) 1-[1-(4-metoksyfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-
25 metylindol,
(352) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometyl-
indol,
(353) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2,4-imidazol-
idindion-3-yl)metylindol,
30 (354) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-isobutyryl-
aminometylindol,
(355) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-imidazol-
idonyl)metylindol,
(356) 1-{1-[4-(4-fluorfenyl)butyl]piperidin-4-yl}-6-acet-
35 amidometylindol,
(357) 1-[1-(2,4-difluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamido-
metylindol,
(358) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(2-pyrrolidon-
1-yl)metylindol,

- (359) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylacetamidometylindol,
- (360) 1-{1-[3-(4-fluorfenyl)propyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol,
- 5 (361) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N-metylaminometylindol,
- (362) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(n-butyryl)-aminometylindol,
- (363) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-cyklopropan-
10 karboksamidometylindol,
- (364) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksyacetamidometylindol,
- (365) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-difluoracetamidometylindol,
- 15 (366) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluoracetamidometylindol,
- (367) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-klorpropionylamino)metylindol,
- (368) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-imidazo-
20 karbonylaminometylindol,
- (369) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hydroksypropionylamino)metylindol,
- (370) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-formyl-6-acetamidometylindol,
- 25 (371) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hydroksyimino-6-acetamidometylindol,
- (372) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-3-hydroksymetyl-6-acetamidometylindol,
- (373) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-kloracetamidometylindol,
- 30 (374) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-bromacetamidometylindol,
- (375) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(N,N-dimetyl-aminoacetamido)metylindol,
- 35 (376) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[(piperidin-1-yl)acetamido]metylindol,
- (377) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-brompropionylamino)metylindol,

- (378) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-N,N-dimetyl-aminopropionyl)aminometylindol,
- (379) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-[3-(piperidin-1-yl)propionylamino]metylindol,
- 5 (380) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-propionylamino-metylindol,
- (381) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-fluoracetamido-metylindol,
- (382) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-hydroksy-propionylamino)metylindol,
- 10 (383) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksy-acetamidometylindol,
- (384) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksy-karbonylaminometylindol,
- 15 (385) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-N,N-dimetyl-aminokarbonylaminometylindol,
- (386) 1-{1-[2-(3-pyridyl)etyl]piperidin-4-yl}-6-acetamido-metylindol,
- (387) 3-cyano-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol,
- 20 (388) 1-{4-[(1-hydroksyetyl)fenetyl]piperidin-4-yl}-6-acetamidometylindol,
- (389) 1-[1-(4-bromfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidometylindol,
- 25 (390) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-formylindol,
- (391) 1-[1-(2-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-hydroksymetylindol,
- (392) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(1-hydroksyetyl)indol,
- 30 (393) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-ureidometylindol,
- (394) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-metylureido)metylindol,
- (395) 3,3-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-acetamidoindolin,
- 35 (396) 2,2-dimetyl-1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-metoksyindol og
- (397) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-(3-metylureido)metylindol.

10. 1,4-substituert cyklisk aminderivar som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 8 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav,

karakterisert ved at det er en forbindelse
5 valgt fra de følgende:

(234) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]thiazolo[5,4-f]-indolin,

(235) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-6-aminothiazolo[5,4-f]indolin,

10 (236) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-7-hydroksy-(4a,7a)-cykloheksanoindolin og

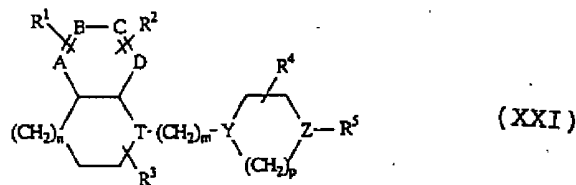
1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-4-hydroksy- (3b,6a)-cykloheksanoindolin,

(284) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]-5,6-metylen-
15 dioksyindolin, og

(334) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]thiazolo[5,4-f]indol.

11. 1,4-substituert cyklisk aminderivat som angitt i krav 1, karakterisert ved at bindingen representert
20 ved den følgende formel:

er en enkeltbinding, og at det er representert ved formelen
25 (XXI):

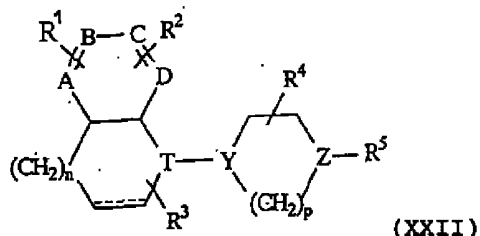


(hvor A, B, C, D og T har en betydning som er i overensstemmelse med definisjonen av R ifølge krav 1, n er 0 eller 1, og

35 Y, Z, m, p, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ er hver som angitt i krav 1), eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

12. 1,4-substituert cyklisk aminderivat som angitt i krav 1,

karakterisert ved at m er 0 i formelen (II),
og at det er representert ved formelen (XXII):



10 (hvor bindingen representert ved den følgende formel:

er en enkelt- eller dobbeltbinding,

15 og A, B, C, D, T, Y, Z, p, n, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ hver er som angitt i krav 11),

eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

13. 1,4-substituert cyklisk aminderivat som angitt i krav 1,
20 karakterisert ved at m er 1 til 6 i formelen (II), eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

14. 1,4-substituert cyklisk aminderivat som angitt i krav 13,

25 karakterisert ved at det er valgt fra de følgende forbindelser:

(16) 1-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]metylindolin,

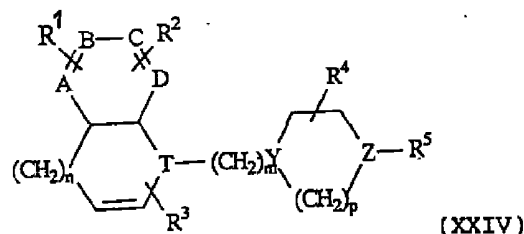
(17) 1-{2-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yl]etyl}indolin,
og

30 (243) 1-[(1-etyl)piperidin-4-yl]metyl]-3-(4-metoksybenzyl)-indolin

eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

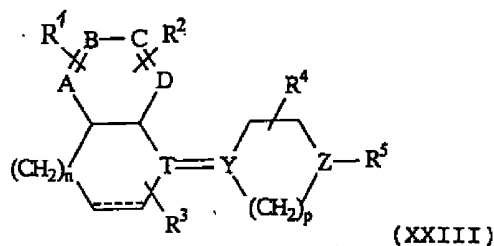
15. 1,4-substituert cyklisk aminderivat som angitt i krav 1,
35 karakterisert ved at bindingen representert ved den følgende formel:

er en dobbeltbinding, og at det er representert ved formelen (XXIV) :



10 (hvor A, B, C, D, T, Y, Z, n, m, p, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ hver er som angitt i krav 11),
eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

16. 1,4-substituert cyklisk aminderivat,
karakterisert ved at det er representert ved
15 formelen (XXIII) :



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

25



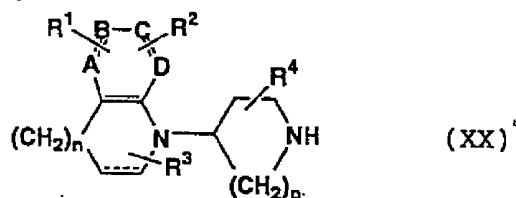
er en enkelt- eller dobbeltbinding,
og A, B, C, D, Z, p, n, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ hver er som
30 angitt i krav 11 og T og Y er et karbonatom),
eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

17. 1,4-substituert cyklisk aminderivat (XXIII) som angitt i
krav 16,
35 karakterisert ved at det er valgt fra de
følgende forbindelser:

(256) 7-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-5,6-dihydro-
pyrindin og

(265) 5-[1-(4-fluorfenetyl)piperidin-4-yliden]-7-metyl-5,6-dihydrocyklopentapyrazin,
eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

18. 4-substituert cyclisk aminderivat,
karakterisert ved at det er representert ved
den følgende formel:



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:



20

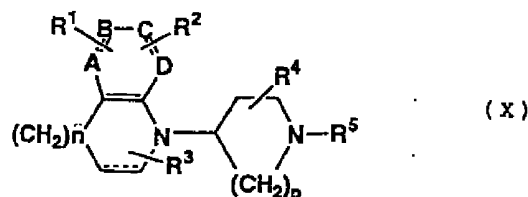
er en enkelt- eller dobbeltbinding,

A, B, C og D har en betydning som er i overensstemmelse med
definisjonen av R ifølge krav 1,

n er 0 eller 1, og

25 R¹, R², R³, R⁴ og p er hver som angitt i krav 1, forutsatt at
det tilfellet hvor R¹, R², R³ og R⁴ alle er hydrogenatomer er
utelukket).

19. Fremgangsmåte for fremstilling av et 1,4-substituert
30 cyclisk aminderivat (X) representert ved den følgende formel:



35

(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

er en enkelt- eller dobbeltbinding,

A, B, C og D har en betydning som er i overensstemmelse med

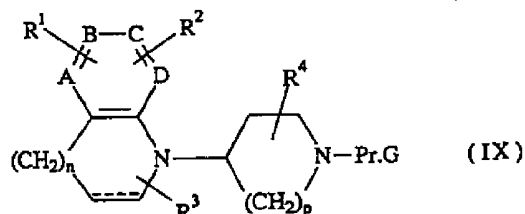
5 definisjonen av R ifølge krav 1,

n er 0 eller 1, og

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og p er hver som angitt i krav 1),

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n o m f a t t e r å f j e r n e
beskyttelsesgruppen om nødvendig fra et 1,4-substituert cyk-

10 lisk aminderivat (IX) representert ved den følgende formel:



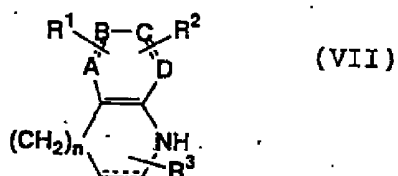
(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

og A, B, C, D, R¹, R², R³, R⁴, n og p er hver som angitt over
og Pr.G representerer hydrogen eller en beskyttende gruppe),

25 og deretter å reagere dette med L-R⁵ (hvor R⁵ er som angitt
over og L representerer en utgående gruppe).

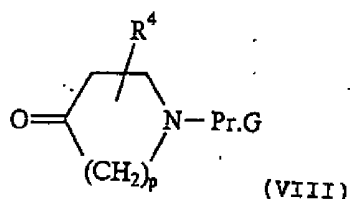
20. Fremgangsmåte for fremstilling av et 1,4-substituert
cyklisk aminderivat (II), som angitt i krav 1,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n o m f a t t e r å r e a g e r e
et kondensert cyklisk amin (VII) representert ved den
følgende formel:



(hvor bindingen representert ved den følgende formel:

og A, B, C, D, R¹, R², R³ og n er hver som angitt i krav 19),
 5 med et cyklisk keton (VIII) representert ved den følgende
 formel:



10

(hvor R⁴ og p er hver som angitt i krav 1 og Pr.G er som
 angitt i krav 19) i nærvær av et reduksjonsmiddel til derved
 å gi et 1,4-substituert cyklisk aminderivat (IX) som angitt i
 15 krav 19, å fjerne beskyttelsesgruppen om nødvendig derfra og
 deretter å reagere dette med L-R⁵ (hvor R⁵ er som angitt i
 krav 1 og L er som angitt i krav 19).

21. Medikament,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter det 1,4-
 substituerte cycliske aminderivat som angitt i krav 1 eller
 et farmakologisk aksepterbart salt derav.

22. Middel for behandling, bedring og forebygging av

25 sykdommer som serotoninantagonisme er effektiv mot,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv bestand-
 del inneholder det 1,4-substituerte cycliske aminderivat som
 angitt i krav 1 eller et farmakologisk aksepterbart salt
 derav.

30

23. Middel for behandling, bedring og forebygging av
 spastisk paralyse,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv
 bestanddel inneholder det 1,4-substituerte cycliske
 35 aminderivat som angitt i krav 1 eller et farmakologisk
 aksepterbart salt derav.

24. Muskelrelakserende middel,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t det som aktiv bestanddel inneholder det 1,4-substituerte cykliske aminderivat som angitt i krav 1 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav.

5

25. Anvendelse av det 1,4-substituerte cykliske aminderivat som angitt i krav 1 eller et farmakologisk aksepterbart salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom som serotoninantagonisme er effektiv mot.

10