

PRIHLASKA VYNALEZU

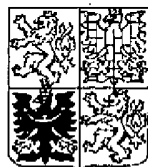
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(Z1) Číslo dokumentu:

1328-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 08. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.09.95,
23.11.95, 12.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/003150, 95/9523999,
96/021638**

(33) Země priority: **US, GB, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 11. 97**
(Věstník č. 11/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/14163**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/09308**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 209/04
A 61 K 31/34

(71) Přihlášovatel:

**ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;**

(72) Původce:

**Britton Thomas Charles, Carmel, IN, US;
Bruns Robert Frederick Jr., Carmel, IN, US;
Gehlert Donald Richard, Indianapolis, IN,
US;
Hipskind Philip Arthur, New Palestine, IN,
US;
Lobb Karen Lynn, Indianapolis, IN, US;
Nixon James Arthur, Indianapolis, IN, US;
Ornstein Paul Leslie, Carmel, IN, US;
Smith Edward C. R., Indianapolis, IN, US;
Zarrinmayer Hamideh, Carmel, IN, US;
Zimmerman Dennis Michael, Zionsville, IN,
US;**

(74) Zástupce:

**Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antagonista indolylneuropeptidového Y
receptoru**

(57) Anotace:

**Řešení se týká řady substituovaných indolů,
které jsou vhodné k ošetřování nebo prevenci
stavu spojeného s přebytkem stavu spojeného
s přebytkem neuropeptidu Y. Tento vynález
také skýtá nové substituované indoly, stejně
jako farmaceutické prostředky, které jako
aktivní složku obsahují alespoň jeden z těchto
substituovaných indolů.**

CZ 1328-97 A3

PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ PŘÍL.	URAD DOŠLO 18. VII. 97	653905
		653905

1 -

732077

URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	08. VII. 97	DOŠLO	653905

Antagonista indolylneuropeptidového Y receptoru

Oblast techniky

Vynález se týká antagonisty receptoru indolylneuropeptidu Y.

Tato přihláška nárokuje výhody US provizorní přihlášky č. 60/003 150, podané dne 1. září 1995, US provizorní přihlášky č. 60/021 638, podané dne 12. července 1996, a GB patentové přihlášky 9523999.2, podané dne 23. listopadu 1995.

Dosavadní stav techniky

Neuropeptid Y je peptid, který je přítomen v centrálním a periferním nervovém systému. Tento peptid existuje společně s noradrenalinem v řadě neuronů a jako takový působí jako neuromediátor nebo působí synergicky, dohromady s noradrenalinem. Vlákná obsahující neuropeptid Y jsou v četném počtu okolo tepen v srdci, ale také se nacházejí okolo tepen v respiračním traktu, gastrointestinálním traktu a v močopohlavním traktu. Neuropeptid Y je také přítomen ve velkém mozku s účinky na krevní tlak, příjem potravy a uvolňování různých hormonů. Změny koncentrací neuropeptidu Y v centrálním nervovém systému zasahují do etiologie psychiatrických poruch.

Neuropeptid Y byl objeven, izolován a sekvencován v roce 1982 z prasečího mozku jako část obecného pracovního postupu pro sériové vyšetření, ke zjištění amidátovaných peptidů zakončených karboxyskupinou a byl pojmenován jako neuropeptid Y díky své izolaci z neurální tkáně a přítomnosti

tyrosinu jako aminokyseliny, zakončené jak aminoskupinou, tak karboxyskupinou. Neuropeptid Y je členem souboru pankreatické soustavy a sdílí významnou sekvenční homologii s pankreatickým polypeptidem a peptidem YY.

Neuropeptid Y a jiní členové této soustavy peptidů mají všechny znak terciární struktury sestávající z N-terminální polyprolinové šroubovice a amfifilové α -šroubovice, spojené s β -ohybem, vytvářejícím smyčku podobnou vlásenkové struktuře, která se někdy označuje jako pankreatické polypeptidové (PP) svinutí. Šroubovice se udržují dohromady hydrofóbními interakcemi. Návrhy amidátového C-terminálního konce jsou vzdáleny od vlásenkové smyčky.

Dodatečně po svém nalezení byl neuropeptid Y identifikován jako nejhojnější peptid v centrálním nervovém systému s široce rozšířeným výskytem, včetně výskytu v kortexu, mozkovém kmenu, hippokampu, hypotalamu, mandlích a talamu, stejně jako přítomností v periferním nervovém systému v sympatických neuronech a adrenálních chromafinových buňkách.

Zdá se, že neuropeptid Y splňuje hlavní měřítko pro neuromediátor, protože je uložen v synaptických granulích, uvolňuje se po elektrické stimulaci nervu a působí na specifické receptory. Je zřejmé, že neuropeptid Y je důležitým messengerem (poslem) se svým vlastním oprávněním, pravděpodobně v mozku, kde neuropeptid Y potenciálně inhibuje aktivitu adenylát cyklázy a indukuje zvýšení intracelulární hladiny vápníku. Injekce neuropeptidu Y do centrálního nervového systému má za výsledek změny krevního tlaku, zvýšený příjem potravy, zvýšené uskladnění tuku, zvýšení obsahu cukru a inzulinu v krvi, pokles lokomotorické

aktivity, snížení tělesné teploty a katalepsií.

Neuropeptid Y (stejně jako chemické sloučeniny jemu příbuzné) působí na membránové receptory, které jsou závislé na proteinech vázejících guanylnukleotidy, jež jsou známy jako receptory kondenzované s proteinem G. Proteiny G patří do soustavy membránových proteinů, které se stanou aktivovanými pouze po vázání guanosin trifosfátu. Aktivované proteiny G naopak aktivují zesilující enzym na vnitřním povrchu membrány a enzym potom konvertuje prekurzorové molekuly na sekundární mesengery.

Zdá se, že neuropeptid Y vzájemně působí se soustavou blízce příbuzných receptorů. Tyto receptory jsou obecně zaříděny do několika subtypů na základě schopnosti různých tkání a receptorů vázat rozdílné fragmenty neuropeptidu Y a jiných členů PP soustavy peptidů. Receptorový subtyp Y1 se zdá být hlavním vaskulárním receptorem neuropeptidu Y. Subtypy receptoru Y2 se mohou také vyskytovat po spojení na vaskulárním hladkém svaly. Až dosud neizolovaným subtypem receptoru Y3 se zdá být Y-specifický neuropeptid, který se neváže s peptidem YY. Tento receptor je pravděpodobně přítomen ve tkáni nadledvinek, míchy, srdce a mozku, kromě jiných oblastí. [Souhrnný přehled o neuropeptidu Y a receptorech neuropeptidu Y uvádí například C. Wahlestedt a D. Reis v Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 33, 309-352 (1993) a D. Gehlert a P. Hipkind v Current Pharmaceutical Design, 1, 295-304 (1995)].

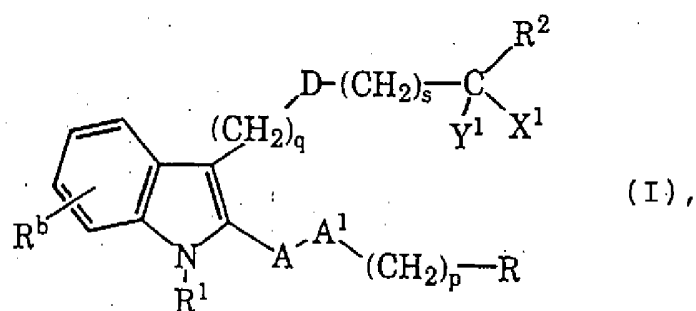
Z pohledu širokého počtu klinických chorob spojených s přebytkem neuropeptidu Y, vývoj antagonistů receptoru neuropeptidu Y bude sloužit k potlačení těchto klinických stavů. Nejdříveji takovými antagonisty receptorů byly

peptidové deriváty, jak se popisuje v PCT patentové publikaci WO 91/08223, zveřejněné dne 13. června 1991, a PCT patentové publikaci WO 94/00486, zveřejněné dne 6. ledna 1994. Tyto antagonisty umožňovaly, aby se dosáhlo omezeného farmaceutického použití, v důsledku jejich metabolické nestability.

Tento vynález poskytuje skupinu účinných antagonistů nepeptidového receptoru neuropeptidu Y. Na základě své nepeptidové povahy sloučeniny podle tohoto vynálezu netrpí nedostatky z hlediska metabolické nestability, které projevují známé antagonisty receptoru neuropeptidu Y na bázi peptidu.

Podstata vynálezu

Vynález zahrnuje způsoby ošetřování nebo prevence poruch spojených s přebytkem neuropeptidu Y, přičemž tyto způsoby spočívají v podávání savci, potřebujícímu takové ošetření, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^b představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

trifluormethyl, hydroxyskupinu nebo atom halogenu,

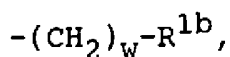
R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_v-R^{1a}$,

kde v znamená číslo 1 to 12 a

R^{1a} znamená fenylovou, naftylovou, hexamethyleniminylovou, piperazinylovou, heptamethyleniminylovou, imidazolinyllovou, piperidylovou, tryptolinylovou, pyrrolidinylovou, chinuklidinylovou nebo morfolinylovou skupinu, přičemž kterákoli z fenylové, naftylové, hexamethyleniminylové, piperazinylové, heptamethyleniminylové, imidazolinyllové, piperidylové, tryptolinylové, pyrrolidinylové, chinuklidinylové nebo morfolinylové skupiny může být substituována jednou nebo větším počtem částí zvolených ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, trifluormethylu, benzylu, fenylu, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku,

přičemž uvedená fenylová, benzylová nebo cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku je popřípadě substituována jednou, dvěma nebo třemi částmi nezávisle na sobě zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

nebo R^{1a} může být substituován skupinou vzorce



kde w znamená 1 až 12 a

R^{1b} znamená piperidyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, di[(dialkyl)amino(alkylenyl)]-aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, di(alkyl)amino(alkylenyl)amino skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, fenyl, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, pyrrolidinyl a acetamid skupinu,

kde uvedený fenyl nebo cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány jednou, dvěma nebo třemi částmi nezávisle na sobě vybranými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

A znamená vazbu, skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_m$ nebo $-\text{C}(\text{O})-$,

A^1 znamená vazbu, skupinu vzorce $-\text{NR}^a-$, $-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_n-$,

q představuje číslo 0 až 6,

p představuje číslo 0 až 6,

n znamená 0, 1, nebo 2,

m představuje číslo 0 až 6,

s představuje číslo 0 až 6,

R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

D znamená vazbu, alkenylenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-C(X)(Y)-$

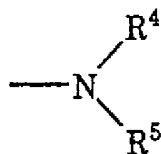
kde jeden z X a Y znamená hydroxyskupinu a druhý znamená atom vodíku nebo oba X a Y představují atom vodíku nebo X a Y společně tvoří skupinu vzorce $=O$ nebo $=NOR^C$,

kde R^C znamená atom vodíku, benzyl, acetyl, benzoyl nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jeden z X^1 a Y^1 znamená hydroxyskupinu a druhý znamená atom vodíku nebo oba X^1 a Y^1 představují atom vodíku nebo X^1 a Y^1 společně tvoří skupinu vzorce $=O$ nebo $=NOR^d$,

kde R^d znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 znamená hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce



kde R^4 a R^5 značí nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části nebo

R^2 znamená heterocyklický kruh zvolený ze souboru, který zahrnuje hexamethyleniminy, piperaziny, heptamethyleniminy, imidazolin, piperidy, 2-trypťoliny, pyrrolidiny, chinuklidiny nebo morfoliny,

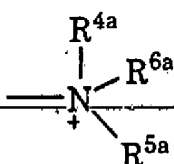
přičemž kterákoli z hexamethyleniminylové, piperazinylové, heptamethyleniminylové, imidazolinovylové, piperidylové, 2-trypťolinylové, pyrrolidinylové, chinuklidinylové nebo morfolinylové skupiny může být substituována jednou nebo větším počtem částí zvolených ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, trifluormethylu, benzylu, fenylu, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, di(alkyl)aminoalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, alkylaminoalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, karboxamidoskupiny, 2-aminoacetyl, alkanoyloxyskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylamino-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny

se 3 až 8 atomy uhlíku, piperidylu, pyrrolidinyly, pyrimidylu, fenylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, fenoxalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, piperidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylenylové části, pyrimidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, di(di-(alkyl)amino(alkylenyl))aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, di-(alkyl)amino(alkylenyl)amino skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, a acetamidoskupiny,

příčemž kterýkoli z benzylu, fenylu, piperidylu, cykloalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, fenoxalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinyly, piperidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrimidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části nebo pyrimidylové skupiny může být substituován jednou nebo větším počtem částí vybraných ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, acetamidoskupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo atom dusíku piperidylu, pyrrolidinyly, piperidyl-

alkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku
v alkylenylové části, pyrrolidinylalkylenylové skupiny
s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrimidyl-
alkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyle-
nylové části nebo pyrimidylové skupiny může být
substituován skupinou chránicí aminoskupinu, nebo

R² znamená skupinu vzorce



kde R^{4a}, R^{5a} a R^{6a} jsou nezávisle na sobě atom vodíku,
alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyl
nebo alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

R^{4a} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6
atomy uhlíku, trifluormethyl nebo alkoxy skupinu s 1
až 6 atomy uhlíku a R^{5a} a R^{6a} společně tvoří
s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny,
pyrrolidinyl, piperidyl, hexamethyleniminyl nebo
heptamethyleniminyl, nebo

R^{4a} znamená atom kyslíku a R^{5a} a R^{6a} společně tvoří
s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny,
pyrrolidinyl, piperidyl, hexamethyleniminyl nebo
heptamethyleniminyl,

R znamená fenyl, naftyl, dihydronaftyl, tetrahydro-
naftyl, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,
pyrazinyl, allyl, thiazolyl, furyl, pyrimidyl,
pyridyl, chinolyl, isochinolyl, oxazolyl, pyridazinyl,

imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, hexamethyleniminyl, heptamethyleniminyl, piperidyl, pyrrolidiny, chinuklidiny nebo morfoliny,

přičemž kterákoli z fenylové, naftylové, dihydro-naftylové, tetrahydronaftylové, cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, pyrazinylové, thiazolylové, furylové, pyrimidylové, pyridylové, chinolylové, isochinolylové, oxazolylové, pyridazinylové, imidazolylové, triazolylové, tetrazolylové, hexamethyleniminylové, heptamethyleniminylové,

piperidylové, pyrrolidinylové, chinuklidinylové nebo morfolinylové skupiny může být substituována jednou nebo větším počtem částí vybraných ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, karboxamidoskupinu, kyanoskupinu, benzyl, fényl, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, oxazolyl, dihydrooxazolyl, piperidylalkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, piperidylalkoxyalkylenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části a 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, piperidylalkylenylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylenylové části, fenylalkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylalkylenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku v alkylenylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, piperidyl, pyrimidyl, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až

6 atomy uhlíku a skupinu vzorce $R^X R^Y N-G-L-(\text{alkylenyl})$,
kde alkylenylová skupina obsahuje 0 až 6 atomů uhlíku,
a acetamidoskupinu,

kde R^X a R^Y jsou nezávisle na sobě atom vodíku,
alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl,
piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, hepta-
methyleniminyl, morfolinyl, piperazinyl nebo cyklo-
alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

kde $R^X R^Y N$ znamená kruh zvolený ze souboru zahrnujícího
piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, hepta-
methyleniminyl, azetidyl, které mohou být připojeny
ke G v jakémkoli vhodném místě na kruhu,

kde G znamená alkylenylovou skupinu s 1 až 12 atomy
uhlíku, alkenylenylovou skupinu se 2 až 12 atomy
uhlíku nebo alkinylenylovou skupinu se 2 až 12 atomy
uhlíku a

kde L znamená vazbu, skupinu vzorce $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$,
 $-S(O)_2-$ nebo $-NH-$,

za předpokladu, že pokud A^1 znamená $-NR^a-$, $-O-$ nebo $-S(O)_n-$
a A znamená $-CH_2-$, R^1 neznámá atom vodíku,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

Tento vynález také zahrnuje nové sloučeniny obecného
vzorce I, stejně jako farmaceutické prostředky, které
obsahují sloučeninu obecného vzorce I v kombinaci s alespoň
jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou, ředidlem nebo
vehikulem.

Dále se uvádí podrobný popis a výhodná provedení tohoto vynálezu.

Tento vynález je založen na objevu, že vybraná skupina substituovaných indolů obecného vzorce I je vhodná jako antagonisté receptoru neuropeptidu Y.

Výraz "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, který obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, připojený k atomu kyslíku. Mezi obvyklé alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku se zahrnuje methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxy-skupina, butoxyskupina, terc.-butoxyskupina, pentyloxyskupina a podobně. Výraz "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" v sobě zahrnuje vymezení výrazů "alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku" a "alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku".

Pokud se zde používá výraz "alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku", týká se přímého nebo rozvětveného monovalentního nasyceného alifatického řetězce, který obsahuje od 1 až do 12 atomů uhlíku a zahrnuje methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.-butyl, pentyl, isopentyl a hexyl, přičemž výčet není na ně omezen. Výraz "alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku" zahrnuje ve své definici výrazy "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" a "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku".

Výraz "alkanoyloxyskupina se 2 až 7 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, připojený ke karbonylové části přes atom kyslíku. Mezi obvyklé alkanoyloxyskupiny se 2 až 7 atomy uhlíku se zahrnuje acetoxyskupina, propanoyloxyskupina,

isopropanoyloxyskupina, butanoyloxyskupina, terc.-butanoyloxyskupina, pentanoyloxyskupina, hexanoyloxyskupina, 3-methylpentanoyloxyskupina a podobně.

"Cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku" představuje nasycenou uhlovodíkovou kruhovou strukturu, která obsahuje od 3 do 8 atomů uhlíku. Mezi obvyklé cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku se zahrnuje cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a podobně.

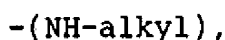
Výraz "atom halogenu", popřípadě halogen, představuje atom chloru, fluoru, bromu a jodu.

Výraz "alkylthioskupina s 1 až 10 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, který obsahuje od 1 do 10 atomů uhlíku, připojený k atomu síry. Obvyklé alkylthioskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku zahrnují methylthioskupinu, ethylthioskupinu, propylthioskupinu, isopropylthioskupinu, butylthioskupinu a podobně. Výraz "alkylthioskupina s 1 až 10 atomy uhlíku" v sobě zahrnuje definici výrazu "alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" a "alkylthioskupina s 1 až 3 atomy uhlíku".

Výraz "alkylenylová skupina se 1 až 12 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený, divalentní, nasycený alifatický řetězec, který obsahuje od 1 do 12 atomů uhlíku, a zahrnuje methylenyl, ethylenyl, propylenyl, isopropylenyl, butylenyl, isobutylenyl, terc.-butylenyl, pentylenyl, isopentylenyl, hexylenyl, oktylenyl, 3-methyloktylenyl a decylenyl, na které však výčet není omezen. Výraz "alkylenylová skupina se 1 až 6 atomy uhlíku" je zahrnut ve výrazu "alkylenylová skupina se 1 až 12 atomy uhlíku". Výrazu "alkylenylová skupina s 0 atomy uhlíku" nebo jakýkoli jiný

výraz zahrnující toho označení se týká vazby. Tak například "alkylenylová skupina s 0 až 6 atomy uhlíku" se vztahuje k vazbě nebo alkylenylové skupině s 1 až 6 atomy uhlíku, jak je vymezena výše.

Výraz "alkylaminoskupina s 1 až 10 atomy uhlíku" představuje skupinu vzorce



kde řetězec obsahuje od 1 do 10 atomy uhlíku, připojený
k aminoskupině. Mezi obvyklé alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku se zahrnuje methylaminoskupina, ethylaminoskupina, propylaminoskupina, isopropylaminoskupina, butylaminoskupina, sek.-butylaminoskupina a podobně.

Výraz "alkenylová skupina se 2 až 12 atomy uhlíku", jak se zde používá, představuje přímý nebo rozvětvený, monovalentní, nenasyčený alifatický řetězec, který obsahuje od 2 do 12 atomy uhlíku. Obvyklé alkenylové skupiny se 2 až 12 atomy uhlíku zahrnují ethenyl (také známý jako vinyl), 1-methylethenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 1-hexenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2,4-hexadienyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl a podobně.

Výraz "alkinylová skupina se 2 až 12 atomy uhlíku", jak se zde používá, představuje přímý nebo rozvětvený, monovalentní, nenasyčený alifatický řetězec, který obsahuje od 2 do 12 atomů uhlíku. Obvyklé alkinylové skupiny se 2 až 12 atomy uhlíku zahrnují ethinyl, 1-propinyl, 1-butinyl, 1-hexinyl, 2-propinyl, 2-butinyl, 2-pentinyl a podobně.

Výraz "alkenylenylová skupina se 2 až 12 atomy

uhlíku", jak se zde používá, představuje přímý nebo rozvětvený, divalentní, nenasycený alifatický řetězec, který obsahuje od 2 do 12 atomů uhlíku. Obvyklé alkenylenylové skupiny se 2 až 12 atomy uhlíku zahrnují skupiny vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a podobně.

Výraz "alkinylenylová skupina se 2 až 12 atomy uhlíku", jak se zde používá, představuje přímý nebo rozvětvený, divalentní, nenasycený alifatický řetězec, který obsahuje od 2 do 12 atomů uhlíku a alespoň jednu trojnou vazbu. Obvyklé alkinylenylové skupiny se 2 až 12 atomy uhlíku zahrnují skupiny vzorce $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a podobně.

Výraz "cykloalkenylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku" představuje uhlovodíkovou kruhovou strukturu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku a mající alespoň jednu dvojnou vazbu v tomto kruhu.

Výraz "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, který obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, připojený k atomu kyslíku. Mezi obvyklé alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku se zahrnuje methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxy-skupina, butoxyskupina, terc.-butoxyskupina, pentyloxyskupina a podobně. Výraz "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" v sobě zahrnuje vymezení výrazů "alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku".

Výraz "alkanoylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec obsahující od 1 do 5 atomů uhlíku, připojený ke karbonylové části. Mezi obvyklé alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku se

zahrnuje ethanoyl, propanoyl, isopropanoyl, butanoyl, terc.-butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, 3-methylpentanoyl a podobně.

"Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" představuje přímý nebo rozvětvený alkoxylový řetězec, který obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, připojený ke karbonylové části. Mezi obvyklé alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku se zahrnuje methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, terc.-butoxykarbonyl a podobně.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu", jak se používá v popise, se vztahuje k substituentům aminoskupiny, běžně používaným k blokování nebo ochraně funkce aminoskupiny, zatímco reagují jiné funkční skupiny na sloučenině. Příklady takových skupin chránících aminoskupinu zahrnují formyl, trityl, ftalimidorskupinu, trichloracetyl, chloracetyl, bromacetyl, jodacetyl a skupiny blokuující urethanový typ, jako je benzyloxykarbonyl, 4-fenylbenzyloxykarbonyl, 2-methylbenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 4-fluorbenzyloxykarbonyl, 4-chlorbenzyloxykarbonyl, 3-chlorbenzyloxykarbonyl, 2-chlorbenzyloxykarbonyl, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonyl, 4-brombenzyloxykarbonyl, 3-brombenzyloxykarbonyl, 4-nitrobenzyloxykarbonyl, 4-kyanbenzyloxykarbonyl, terc.-butoxykarbonyl, 1,1-difeneth-1-yloxykarbonyl, 1,1-difenylprop-1-yloxykarbonyl, 2-fenylprop-2-yloxykarbonyl, 2-(p-toluy)prop-2-yloxykarbonyl, cyklopentyloxykarbonyl, 1-methylcyklopentyloxykarbonyl, cyklohexyloxykarbonyl, 1-methylcyklohexyloxykarbonyl, 2-methylcyklohexyloxykarbonyl, 2-(4-toluy)sulfonyl)ethoxykarbonyl, 2-(methylsulfonyl)ethoxykarbonyl, 2-(trifenylfosfino)ethoxykarbonyl, fluorenylmethoxykarbonyl ("Fmoc"), 2-(trimethylsilyl)ethoxy-

karbonyl, allyloxykarbonyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxykarbonyl, 5-benzisoxalylmethoxykarbonyl, 4-acetoxymethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, 2-ethynyl-2-propoxykarbonyl, cyklopropylmethoxykarbonyl, 4-(decyloxy)benzyloxykarbonyl, isobornyloxykarbonyl, 1-piperidyloxykarbonyl a podobně, dále benzoylmethylsulfonylovou skupinu, 2-nitrofenylsulfenyl, difenylfosfinoxid a podobné skupiny chránící aminoskupinu. Druhy použitých skupin chránících aminoskupinu obvykle nejsou rozhodující, pokud derivátovaná aminoskupina je stabilní za podmínek následujících reakcí v jiných polohách intermediární molekuly a mohou se selektivně odstranit ve vhodném okamžiku bez narušení zbytku molekuly zahrnující libovolné jiné skupiny chránící aminoskupin. Výhodné skupiny chránící aminoskupinu jsou trityl, terc.-butoxykarbonyl (t-BOC, Boc nebo t-Boc), allyloxykarbonyl a benzyloxykarbonyl. Další příklady skupin vztahujících se k výše uvedenému výrazu popisuje E. Haslam v "Protective Groups in Organic Chemistry", vyd. J. G. W. McOmie /1973/, kap. 2, a T. W. Greebe a P. G. M. Wuts v "Protective Groups in Organic Synthesis" /1991/, kap. 7.

Výraz "skupina chránící karboxyskupinu", jak se používá v tomto popisu, se vztahuje k substituentům karboxyskupiny běžně používaným k blokování nebo k ochraně karboxylové funkční skupiny, zatímco reagují jiné funkční skupiny na sloučenině. Příklady takových skupin chránících karboxyskupinu zahrnují methyl, p-nitrobenzyl, p-methylbenzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, pentamethylbenzyl, 3,4-dimethylendioxybenzyl, benzhydryl, 4,4'-dimethoxybenzhydryl, 2,2',4,4'-tetramethoxybenzhydryl, terc.-butyl, terc.-amyl, trityl, 4-methoxytrityl, 4,4'-dimethoxytrityl, 4,4',4"-trimethoxytrityl, 2-fenylprop-2-yl, trimethylsilyl, terc.-butyl-

dimethylsilyl, fenacyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-/di(n-butyl)-methylsilyl/ethyl, p-toluensulfonylethyl, 4-nitrobenzylsulfonylethyl, allyl, cinnamyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-en-3-yl a podobné části. Výhodné skupiny chránící karboxyskupinu jsou allyl, benzyl a terc.-butyl. Další příklady takových skupin vztahujících se k výše uvedenému výrazu popisuje E. Haslam, cit. výše, v kap. 5 a T. W. Greebe a kol., cit. výše, v kap. 5.

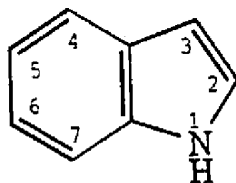
Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu", jak se používá v tomto popisu, se vztahuje k substituentům hydroxyskupiny běžně používaným k blokování nebo k ochraně hydroxylové funkční skupiny, zatímco reagují jiné funkční skupiny na sloučenině. Příklady takových skupin chránících hydroxyskupinu zahrnují methoxymethyl, benzyloxymethyl, methoxyethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, methylthiomethyl, 2,2-dichlor-1,1-difluorethyl, tetrahydropyranyl, fenacyl, cyklopropylmethyl, allyl, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 2,6-dimethylbenzyl, o-nitrobenzyl, 4-pikolyl, dimethylsilyl, terc.-butyldimethylsilyl, zbytek levulinátu, pivaloátu, benzoátu, dimethylsulfonátu, dimethylfosfinyl, zbytek isobutyryátu, adamantoátu a tetrahydropyranyl. Další příklady takových skupin vztahujících se k výše uvedenému výrazu popisuje T. W. Greebe a P. G. M. Wuts v "Protective Groups in Organic Synthesis" /1991/, kapitola 3.

Výraz "odštěpitelná skupina", jak se zde používá, se vztahuje ke skupině atomů, které jsou nahrazovány působením nukleofilní látky při nukleofilní substituční reakci. Výraz "odštěpitelná skupina", jak se používá v tomto dokumentu, zahrnuje aktivující skupiny, na které však není omezen.

Výraz "aktivující skupiny", jak se zde používá, se

vztahuje k odštěpitelné skupině, která pokud se spojí s karbonylovou skupinou ($-C=O$), ke které je připojena, se pravděpodobněji účastní acylační reakce, než jak by tomu bylo v případě, pokud by taková skupina nebyla přítomna, jako je tomu u volné kyseliny. Takové aktivující skupiny jsou dobře známy odborníkovi v oboru a může jít například o sukcinimidoxyskupinu, ftalimidoxyskupinu, benzotriazolyloxyskupinu, benzensulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu, toluensulfonyloxyskupinu, azidoskupinu nebo skupinu $-O-CO-$ alkylovou se 4 až 7 atomy uhlíku v alkylové části.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou deriváty indolu, které jsou označovány a číslovány podle publikace RING INDEX, The American Chemical Society, a to takto:



Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou mít jeden nebo větší počet asymetrických středů. Důsledkem těchto chirálních center je, že sloučeniny podle tohoto vynálezu se vyskytují jako racemáty, směsi enantiomerů a jako jednotlivé enantiomery, stejně jako diastereomery a směsi diastereomerů. Všechny tyto asymetrické formy, jednotlivé isomery a jejich kombinace spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Výrazy "R" a "S" se zde používají jak je běžné používat v organické chemii k označování zvláštní konfigurace chirálních center. Výraz "R" (rectus) se vztahuje ke konfiguraci chirálního centra se vztahem prioritních skupin ve směru otáčení hodinové ručičky (nejvyšší k druhé

nejnižší), pokud se posuzuje vazba směrem k nejnižší prioritní skupině. Výraz "S" (sinester) se vztahuje ke konfiguraci chirálního centra se vztahem prioritních skupin proti směru otáčení hodinových ručiček (nejvyšší k druhé nejnižší), pokud se posuzuje vazba směrem k nejnižší prioritní skupině. Priorita skupin je založena je jejich atomovém čísle (v pořadí klesajících atomových čísel). Částečný soupis priorit a rozbor stereochemie je obsažen v publikaci "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice (vyd. J. H. Fletcher a spol. /1974/), na str. 103 až 120.

Kromě systému (R)-(S) se v tomto dokumentu také může používat staršího systému D-L k označení absolutní konfigurace, zvláště v souvislosti s aminokyselinami. V tomto systému Fischerova projekce vzorce je orientována tak, že uhlík číslo 1 hlavního řetězce je nahoře. Prefix "D" se používá k uvedení absolutní konfigurace isomeru, ve kterém funkční (determinující) skupina je na pravé straně od atomu uhlíku v chirálním centru a "L" označuje isomer, který je nalevo.

Za účelem přednostní přípravy jednoho optického isomeru oproti jeho enantiomerům, odborník v oboru může postupovat jednou ze dvou cest. Odborník může nejprve připravit směs enantiomerů a tu potom rozdělit na dva enantiomery. Obecně používaná metoda pro štěpení racemické směsi (nebo směsi enantiomerů) na jednotlivé enantiomery spočívá nejprve v převedení enantiomerů na diastereomery cestou vytvoření soli s opticky aktivní solí nebo bází. Tyto diastereomery se mohou potom dělit za využití rozdílné rozpustnosti, frakční krystalizace, chromatografie nebo podobných metod. Další podrobnosti týkající se štěpení

enantiomerních směsí se mohou zjistit v publikaci J. Jacques a kol., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" (1991).

Kromě schémat popsaných výše, odborník provádějící tento vynález může také volit enantiospecifický pracovní postup pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Takový pracovní postup používá obvyklý vzor takových syntetických reakcí, které zachovávají chirální centra přítomná ve výchozí látce v požadované orientaci. Tato reakční schémata obvykle vedou k přípravě sloučenin, ve kterých více než 95 % titulního produktu je požadovaným enantiomerem.

Jak je uvedeno svrchu, tento vynález zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat dostatečně kyselé skupiny, dostatečně bázecké skupiny nebo oba druhy těchto funkčních skupin, a proto reagují s některou z řady organických nebo anorganických bází a anorganických nebo organických kyselin, za vzniku farmaceuticky přijatelné soli.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl", jak se zde používá, se vztahuje k solím sloučenin výše uvedeného obecného vzorce, které jsou v podstatě netoxické pro žijící organismus. Běžné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují takové soli, které se připravují reakcí sloučenin podle tohoto vynálezu s farmaceuticky přijatelnou minerální nebo organickou kyselinou nebo organickou nebo anorganickou bází. Takové soli jsou známy jako adiční soli s kyselinami a adiční soli s bázemi.

Kyseliny obecně používané pro přípravu adičních solí s kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíko-

vá, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobně, a organické kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyseliny oxalová, kyselina p-brom-fenylsulfonová, kyselina uhličitá, kyselina jantarová, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobně. Příklady takových farmaceuticky přijatelných solí jsou sulfáty, pyrosulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, meta-fosfáty, pyrofosfáty, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, dekanoáty, kapryláty, akryláty, formiáty, hydrochloridy, dihydrochloridy, isobutyryáty, kaproáty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, butin-1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, α -hydroxybutyráty, glykoláty, tartráty, methansulfonáty, propansulfonáty, naftalen-1-sulfonáty, naftalen-2-sulfonáty, mandláty a podobně. Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou adiční soli vzniklé s minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou a kyselinou bromovodíkovou, a adiční soli vzniklé s organickými kyselinami, jako s kyselinou maleinovou a kyselinou methansulfonovou.

Soli na aminoskupinách mohou také zahrnovat kvartérní amoniové soli, ve kterých atom dusíku aminoskupiny nese vhodnou organickou skupinu, jako je alkylová, alkenylová, alkinylová nebo aralkylová skupina.

Adiční soli s bázemi zahrnují soli, které jsou odvozeny od anorganických bází, jako je amoniak nebo od hydroxidů, uhličitánů a hydrogenuhlíčitánů alkalických kovů a alkalických zemin a od podobných sloučenin. Mezi takové

báze, které jsou vhodné pro přípravu solí podle tohoto vynálezu, se tak zahrnuje hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý a podobně. Formy sodných a draselných solí jsou zvláště výhodné.

Mělo by se vzít v úvahu, že zvláštní protiion, tvořící část libovolné soli podle tohoto vynálezu, nemá obvykle rozhodující povahu, pokud sůl jako celek je farmakologicky přijatelná a pokud protiion nepřispívá k nežádoucí jakosti soli jako celku.

Tento vynález dále zahrnuje farmaceuticky přijatelné solváty sloučenin obecného vzorce I. Řada sloučenin obecného vzorce I může být kombinována s rozpouštědly, jako je voda, methanol, ethanol a acetonitril, za vzniku farmaceuticky přijatelných solvátů, jako je odpovídající hydrát, methanolát, ethanolát a acetonitrilát.

Tento vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné prekurzory léčiva sloučenin obecného vzorce I. Prekurzorem léčiva je léčivo, které bylo chemicky modifikováno a může být biologicky neaktivní v místě svého účinku, ale které může podléhat degradaci nebo modifikaci alespoň jedním enzymatickým nebo jiným procesem in vivo, za vzniku základní biologicky aktivní formy. Takový prekurzor léčiva má jiný farmakokinetický profil než základní sloučenina, který umožňuje snadnější absorpci přes výstelku sliznice, lepší tvorbu solí nebo rozpustnost nebo zlepšenou systémovou stabilitu (například zvýšenou poloviční dobu existence v plazmě).

Obvykle takové chemické modifikace zahrnují

- 1) esterové nebo amidové deriváty, které se mohou štěpit esterázou nebo lipázou,
- 2) peptidy, které mohou být zjištěny specifickými nebo nespecifickými proteázami, nebo
- 3) deriváty, které se akumulují v místě účinku membránovou selekcí prekurzorové formy léčiva nebo modifikované prekurzorové formy léčiva,

nebo libovolné kombinace případů uvedených pod 1 až 3 výše. Obvyklé způsoby výběru a přípravy vhodných derivátů prekurzoru léčiva popsal například H. Bundgaard v Design of Prodrugs (1985).

Výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou takové sloučeniny obecného vzorce I, kde

- a) R^b znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru, methyl, ethyl, hydroxyskupinu nebo acetyl,
- b) R^1 znamená methyl nebo ethyl nebo R^{1a} znamená fenyl, piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, piperazinyl a v představuje číslo 1 až 6,
- c) A^1 znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-S-$ nebo $-O-$,

- d) A znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - e) q znamená číslo 0, 1 nebo 2,
 - f) p znamená číslo 0, 1 nebo 2,
 - g) s znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3,
 - h) D znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ nebo $-\text{CH}_2-$,
 - i) R^2 znamená skupinu vzorce $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{N}^+\text{R}^{4a}\text{R}^{5a}\text{R}^{6a}$,
 - j) R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl, ethyl, benzyl nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, piperidylovou, pyrrolidinylovou nebo hexamethyleniminylovou skupinu,
 - k) R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl nebo ethyl, nebo R^{5a} a R^{6a} tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, piperidylovou, pyrrolidinylovou nebo hexamethyleniminylovou skupinu, a
 - l) R znamená fenyl, piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, heptamethyleniminyl, naftyl, thiazolyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, morfolinyl, cyklohexyl, cyklopentyl, pyrazinyl, triazolyl nebo chinuklidinyl,
- nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Výhodné způsoby podle tohoto vynálezu jsou způsoby,

které se zabývají sloučeninami obecného vzorce I, ve kterém

- a) R^b znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru, methyl, ethyl, hydroxyskupinu nebo acetyl,
- b) R^1 znamená methyl nebo ethyl nebo R^{1a} znamená fenyl, piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, piperazinyl a
v představuje číslo 1-až 6,
- c) A^1 znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-S-$ nebo $-O-$,
- d) A znamená skupinu vzorce $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,
- e) q znamená číslo 0, 1 nebo 2,
- f) p znamená číslo 0, 1 nebo 2,
- g) s znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3,
- h) D znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-C(O)-$, $-CH(OH)-$ nebo $-CH_2-$,
- i) R^2 znamená skupinu vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-N^+R^4aR^5aR^6a$,
- j) R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl, ethyl, benzyl nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, piperidylovou, pyrrolidinylovou nebo hexamethyleniminylovou skupinu,

k) R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl nebo ethyl, nebo R^{5a} a R^{6a} tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, piperidylovou, pyrrolidinylovou nebo hexamethyleniminylovou skupinu, a

l) R znamená fenyl, piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, heptamethyleniminyl, naftyl, thiazolyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, morfolinyl, cyklohexyl, cyklopentyl, pyrazinyl, triazolyl nebo chinuklidinyl,

nebo jejich farmaceuticky přijatelnými solemi nebo solváty.

Obzvláště výhodnými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

a) R^b znamená atom vodíku nebo fluoru nebo methyl,

b) R^1 znamená methyl nebo

R^{1a} znamená piperidyl, pyrrolidinyl nebo hexamethyleniminyl, a

v představuje číslo 1, 2 nebo 3,

c) A^1 znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-NH-$, $-S-$ nebo $-O-$,

d) A znamená skupinu vzorce $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

e) q znamená číslo 0 nebo 1,

- f) p znamená číslo 0 nebo 1,
- g) s znamená číslo 0 nebo 1,
- h) D znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-C(O)-$,
- i) R^2 znamená skupinu vzorce $-NR^4R^5$,
- j) R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě methyl nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, piperidylovou, piperazinylovou nebo pyrrolidinylovou skupinu,
- k) R znamená popřípadě substituovaný fenyl, naftyl nebo cyklohexyl,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Zvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém:

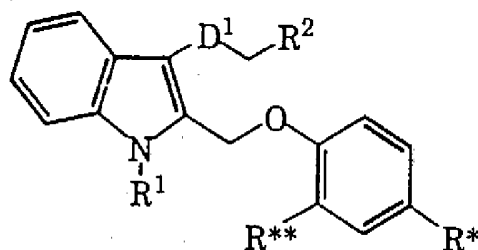
- a) R^b znamená atom vodíku,
- b) R^1 znamená methyl, piperidylalkylenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinyalkylenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenylové části,
- c) A^1 znamená a vazbu nebo skupinu vzorce $-O-$,
- d) A znamená skupinu vzorce $-CH_2-$,
- e) q znamená nulu,

- f) p znamená 0 nebo 1,
- g) s znamená 0 nebo 1,
- h) D znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-C(O)-$,
- i) R^2 znamená piperidylovou nebo pyrrolidinylovou skupinu substituovanou aminoskupinou, dialkylamino-skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; piperidylem nebo pyrrolidinylem, nebo R^2 znamená piperazinylovou skupinu substituovanou fenylem, cyklohexylem nebo benzylem, a
- j) R znamená fenyl, který je substituován jednou až třemi skupinami zvolenými z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylu a atomu halogenu,

nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty těchto sloučenin.

Zvláště výhodné způsoby a prostředky podle tohoto vynálezu jsou takové způsoby a prostředky, které využívají obzvláště výhodné sloučeniny.

Nejvýhodnější soubor sloučenin podle tohoto vynálezu tvoří takové sloučeniny obecného vzorce I, které odpovídají obecnému vzorci



ve kterém

D^1 znamená skupinu vzorce $-C(O)-$ nebo $-CH_2-$,

R^1 znamená methyl, piperid-3-yl- CH_2-CH_2- , piperid-3-yl- $CH_2-CH_2-CH_2-$, piperid-2-yl- CH_2-CH_2- , piperid-2-yl- $CH_2-CH_2-CH_2-$, pyrrolidin-3-yl- CH_2-CH_2- , pyrrolidin-3-yl- $CH_2-CH_2-CH_2-$, piperid-4-yl- CH_2-CH_2- nebo piperid-4-yl- $CH_2-CH_2-CH_2-$,

R^2 znamená piperidylovou nebo pyrrolidinylovou skupinu substituovanou aminoskupinou, dialkylamino-skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, piperidylem nebo pyrrolidinylem, nebo R^2 znamená piperazinylovou skupinu substituovanou fenylem, cyklohexylem nebo benzylem, a

R^* znamená atom chloru nebo bromu a

R^{**} představuje atom vodíku nebo chloru,

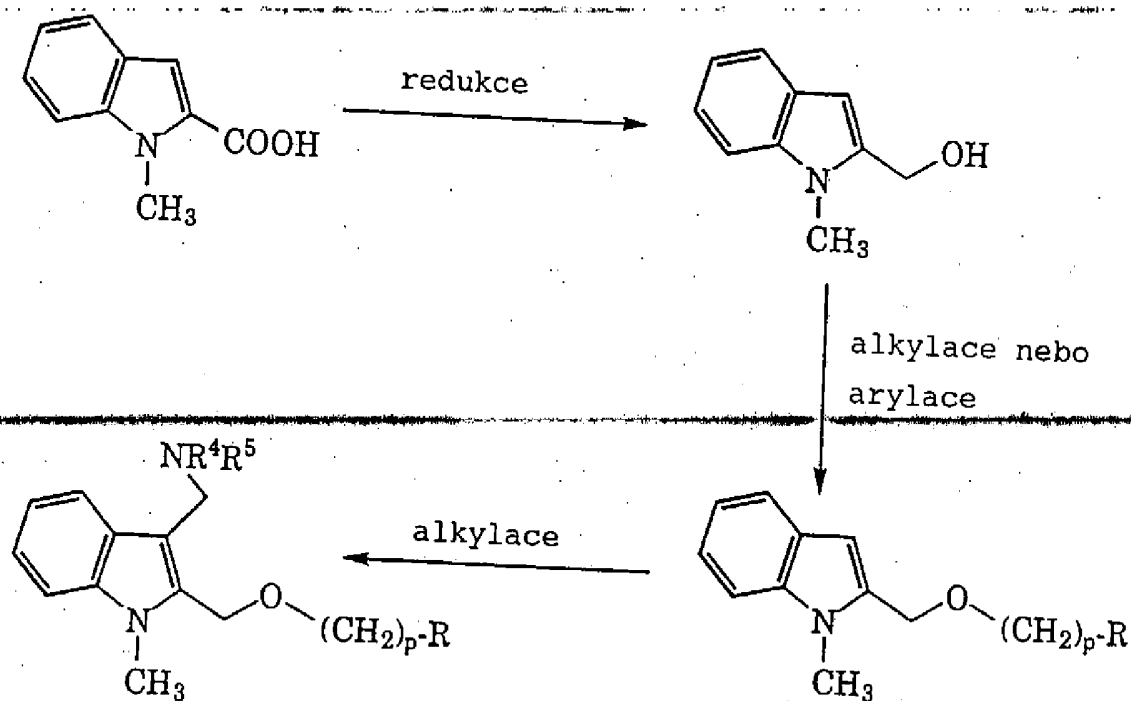
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Způsoby a prostředky, které využívají libovolnou

z těchto skupin nejvýhodnějších sloučenin, jsou také nejvýhodnější.

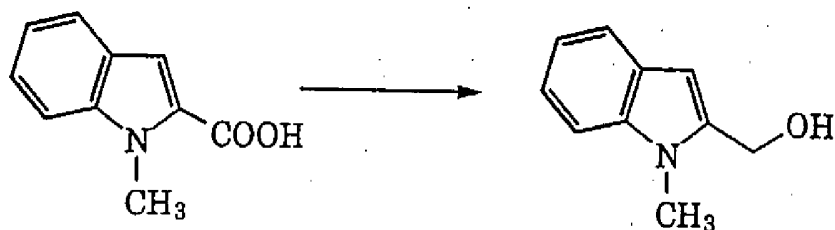
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat řadou způsobů, které jsou známy odborníkovi v oboru. Jeden pracovní postup pro přípravu takových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená methyl, je znázorněn ve schématu I, jak se uvádí dále.

Schéma I



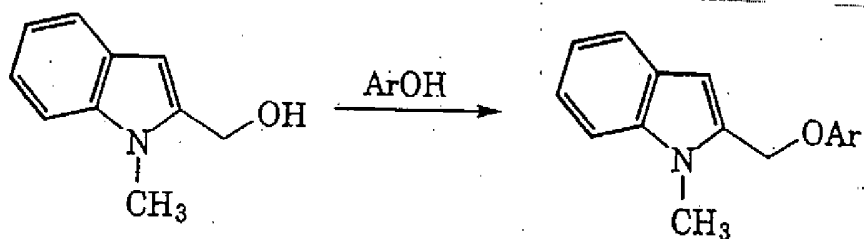
Odborník v oboru by měl ocenit, že je řada cest k provedení každého ze stupňů znázorněných výše. Obvyklé provedení takových způsobů se popsáno v další části, v obecném pojednání a v příkladech.

Redukce



Řada sloučenin obecného vzorce I se připravuje redukcí kyseliny 1-methyl-2-indolkarboxylové na odpovídající 2-hydroxymethyl-1-methylindol. Tato redukce se může provádět několika způsoby známými v oboru, včetně katalytické hydrogenace. Nejvýhodnější způsob této redukce spočívá na použití redukčního činidla, jako je natriumborhydrid, lithiumborhydrid, diisobutylaluminumhydrid, lithiumtriethylborhydrid nebo komplex boranu s methylsulfidem, v tetrahydrofuranu a triethoxysilanu za varu pod zpětným chladičem. Jiný prostředek pro redukci karboxylové kyseliny spočívá v použití sodíku v ethanolu, tedy metodě známé jako Bouveault-Blancův postup. Nejvýhodnějším redukčním činidlem používaným při způsobu redukce je lithiualuminiumhydrid.

Alkylace nebo arylace

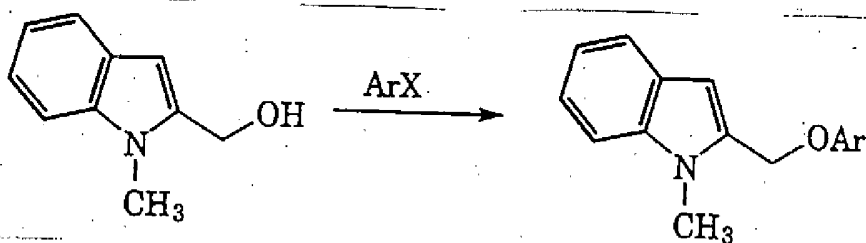


Kondenzace arylové skupiny na výše uvedený alkohol se může provádět za použití obvyklého technického postupu. Pro takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu vzorce -O-, p představuje O a R znamená substituovaný

fenyl, například nejvýhodnější způsob zahrnuje fenolovou kondenzací za použití Mitsunobuova činidla [O. Mitsunobu a kol., Bulletin of the Chemical Society of Japan, 44, 3427 (1971), O. Mitsunobu a kol., Journal of the American Chemical Society, 94, 679 (1972)]. Při této reakci se trifenylyfosfin nechá sloučit s diethylazodikarboxylátem (DEAD) a konvertuje alkoholy in situ na odpovídající alkoxyfosfoniové soli, které jsou vhodná alkylační činidla.

Třebaže tato kondenzace se může dosáhnout za použití různých koncentrací reakčních činidel a s různými reakčními činidly, nejlépe je použít 1 až 2 ekvivalentů methylalkoholu, trifenylyfosfinu a diethylazodikarboxylátu na každý ekvivalent použitého substituovaného fenolu (vzorce ArOH).

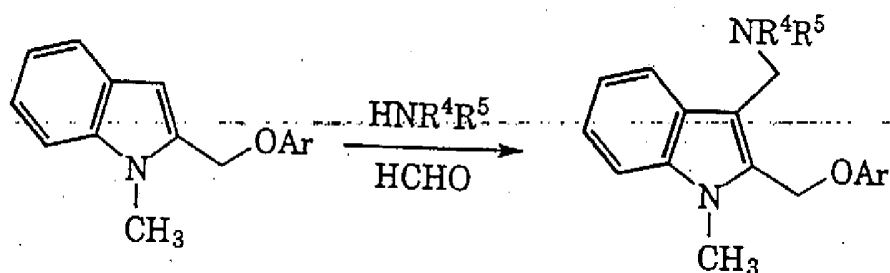
Tato reakce se také nejlépe provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je například toluen, benzen nebo výhodně tetrahydrofuran. Reakce se provádí za teplot od přibližně 0 do zhruba 40 °C, výhodně za teploty místnosti, až se připraví požadovaná sloučenina. Obvykle reakce probíhá přibližně 18 hodin, pokud probíhá za teploty místnosti, ale postup reakce se může sledovat běžným chromatografickým technickým postupem.



Alternativní způsob arylace alkoholu zahrnuje nukleofilní aromatickou substituci arylfluoridu předem připraveným alkoxidem. Tato reakce se provádí nejprve tím, že

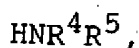
se přidá k alkoholu báze a potom se vnese arylhalogenid. Obzvláště výhodnou bází je natriumhydrid. Jinou výhodnou bází je natriumhexamethyldisilazid. Reakce se běžně provádí v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například acetonitril, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylfenylacetamid, dimethylsulfoxid nebo hexamethylfosforamid.

Alkylace



Alkylace 1,2-disubstituovaného indolu se může provádět různými způsoby známými odborníkovi v oboru. Výhodný způsob alkylace tohoto substituovaného indolu se provádí Mannichovou reakcí. [Souhrnný přehled o této reakci uvádí Tramontini, Synthesis, 703-775 (1973) a House, Modern Synthetic Reactions, (2. vyd., 1972) na str. 654 až 660.]

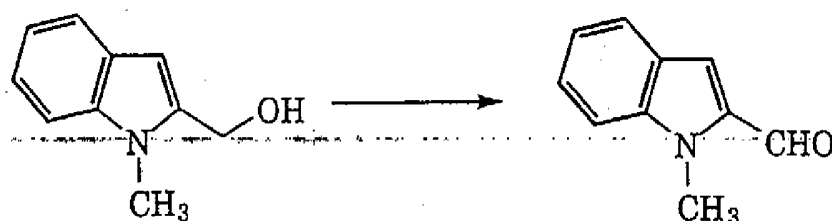
Při této reakci se formaldehyd (nebo někdy jiný aldehyd) kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce



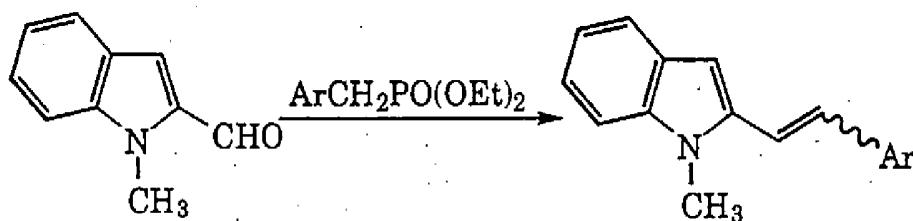
která je ve formě své soli, a sloučeninou obsahující aktivní atom vodíku. Na místo aminiaku se reakce může provádět se solemi primárního aminu (obecného vzorce RNH_2), sekundárního aminu (obecného vzorce R_2NH) nebo s amidy (obecného vzorce RCONH_2), v kterýchžto případech vzniklá sloučenina je substituována na atomu dusíku substituentem R , R_2 nebo RCO .

Tato reakce se obvykle provádí v nižším alkylalkoholu, jako je methanol nebo ethanol, nebo v kyselině, jako je kyselina octová.

Jeden způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém A znamená alkylenylovou skupinu, spočívá nejprve v oxidaci alkoholu za vzniku odpovídajícího aldehydu.

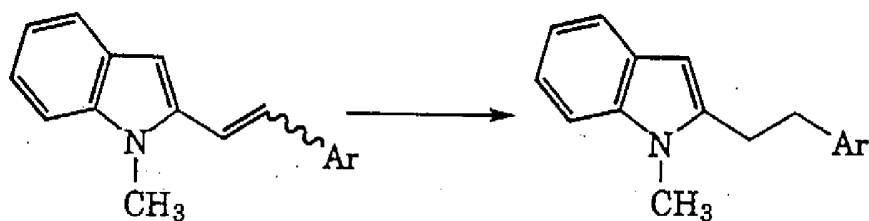


Tato reakce se obecně provádí za použití oxidačního činidla, jako je pyridiniumdichromát (PDC) nebo pyridinium-chlorchromát (PCC) v rozpouštědle, jako například v methylenchloridu. Výsledný aldehyd se potom nechá reagovat se substituovaným fosfonátem v přítomnosti báze.

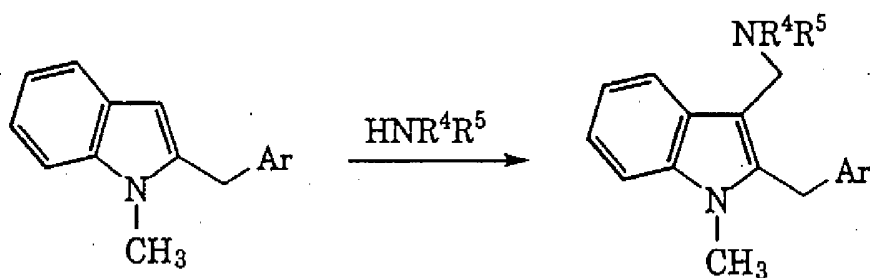


Tato reakce Wittigova typu má za výsledek vznik aralkenylové skupiny. Výhodnou bází používanou při této reakci je natriumhydrid. Tato reakce obecně má za výsledek směs (E) a (Z) stereoisomerů. Dvojná vazba se potom redukuje buď s využitím redukčního činidla, jak je popsáno výše, nebo pomocí katalytické hydrogenace, za použití běžných prostředků. Mezi výhodná rozpouštědla pro tuto reakci se

zahrnuje dichlorethan.

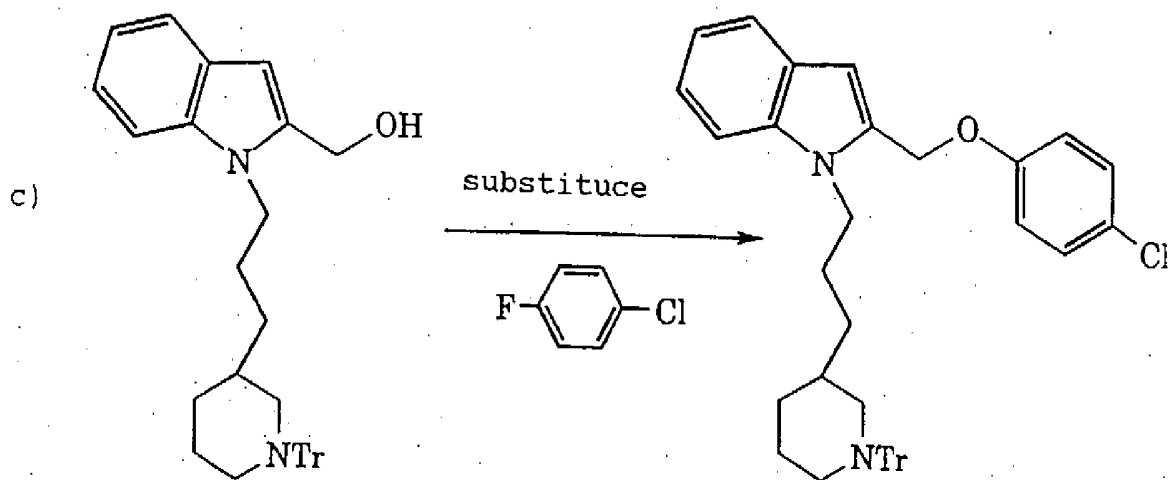
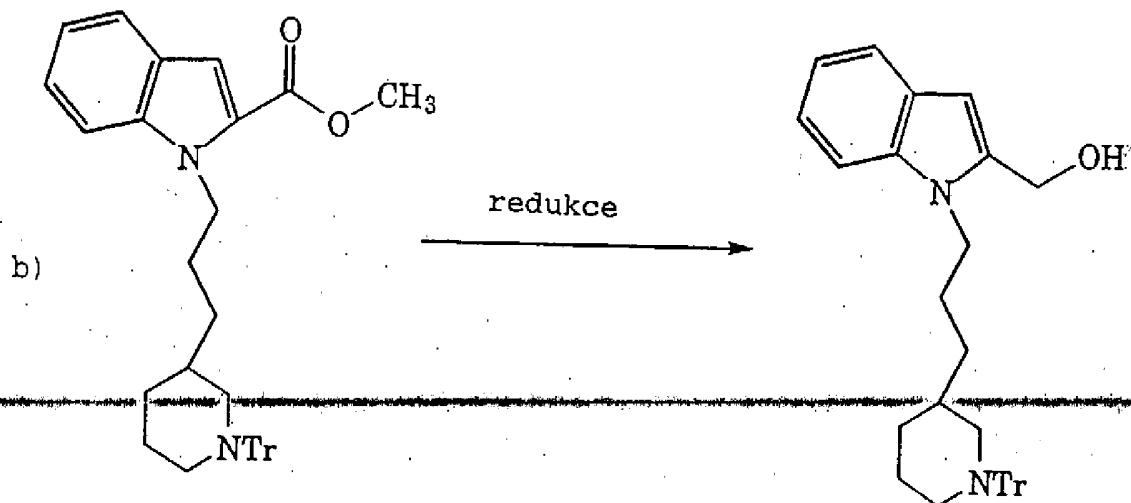
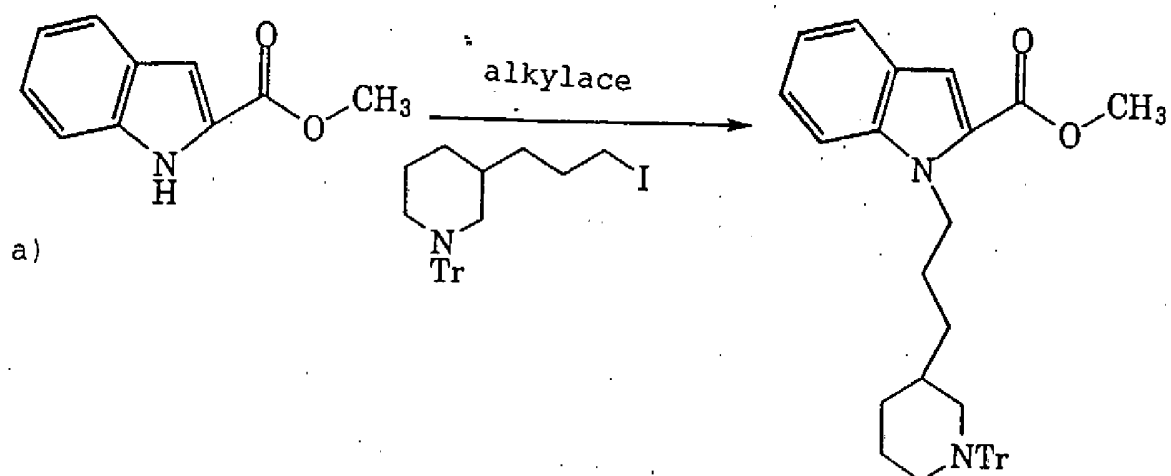


Výsledný 1,2-disubstituovaný indol se může potom substituovat v poloze 3, jak je v podstatě popsáno výše pro Mannichovu reakci.



Sloučeniny, ve kterých R^1 znamená substituovanou alkylenylovou skupinu vzorce $[(CH_2)_v-R^{1a}]$, se mohou připravit jak je ilustrováno na schématu II zařazeném dále.

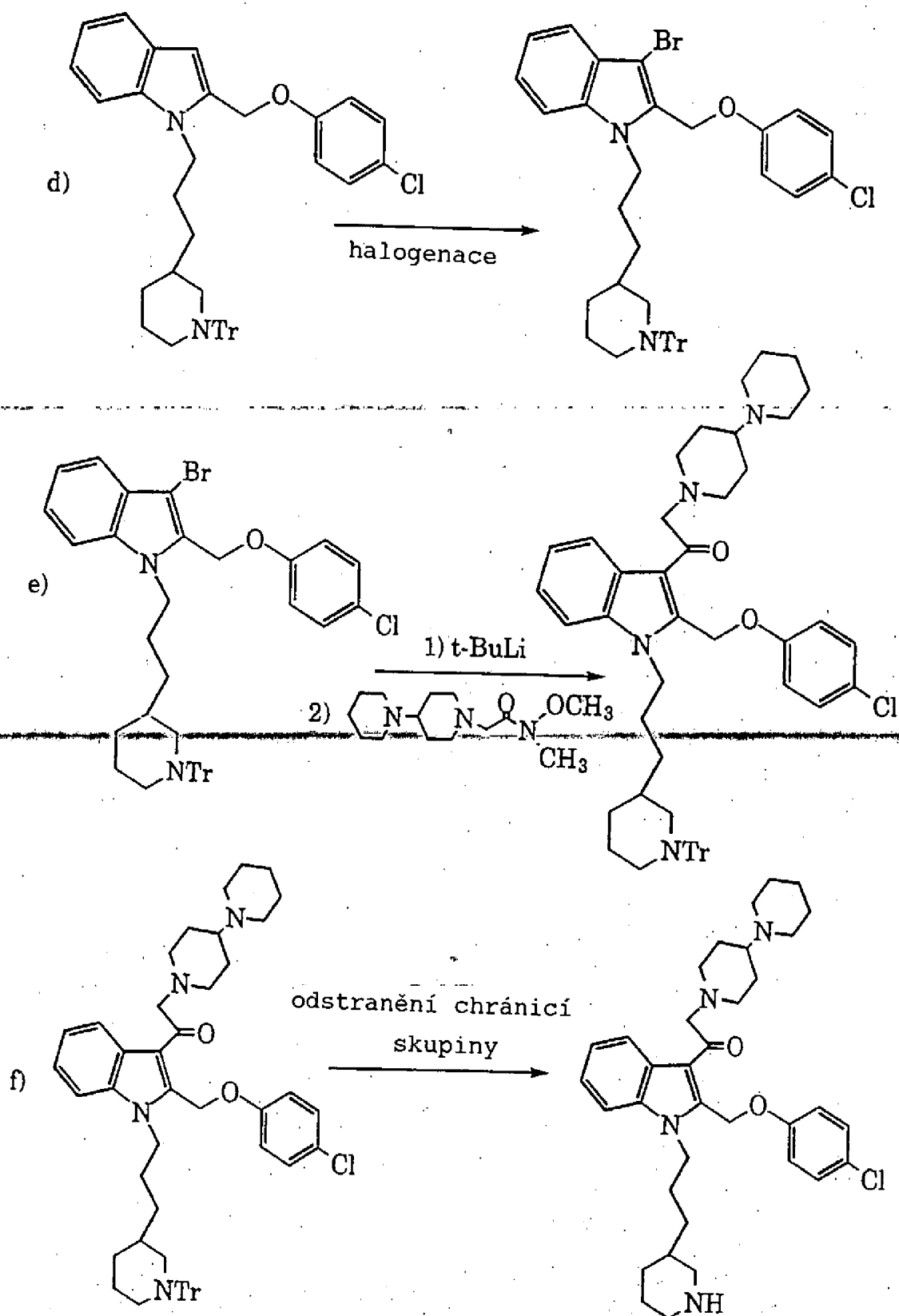
Schéma II



kde

Tr znamená tritylovou skupinu.

Schéma II - pokračování



Pro sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém L znamená skupinu vzorce -S-, se thioderiváty a meziprodukty podle tohoto vynálezu mohou převést na odpovídající sulfoxidové sloučeniny (obsahující skupinu vzorce -SO-), po zpracování s mírným oxidačním činidlem, jakým je peroxid vodíku v methanolu, kyselina m-chlorperbenzoová (MCPBA) v methylenchloridu za teploty 0 °C nebo jodistan alkalického kovu ve vodném alkoholu. Odpovídající sulfony (s obsahem skupiny vzorce -SO₂-) se připravují z thiosloučenin nebo sulfoxidových sloučenin jejich zpracováním se silným oxidačním činidlem, jakým je peroxid vodíku v kyselině octové nebo kyselina m-chlorperbenzoová v methylenchloridu za teploty od 20 do 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém benzokruh indolu je substituován, se mohou připravit řadou způsobů, které jsou známy odborníkovi v oboru. Například takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém poloha 4 indolového kruhu je substituována methylem, se mohou připravit jak je popsáno ve schématu III, zařazeném dále.

V následujícím stupni a) se provádí Knoevenagelova kondenzační reakce, jejímž výsledkem je (po dehydratačním stupni reakce) olefin. Tato reakce se obvykle provádí s přebytkem azidu, třebaže se může použít ekvivalentního množství obou reakčních činidel.

Olefinový produkt ze stupně a) se potom cyklizuje za vzniku indolového kruhu. Obvyklým prostředkem pro tuto cyklizaci je zahřívání olefinu. Průběh cyklizace se může sledovat chromatografií na tenké vrstvě.

Schéma III

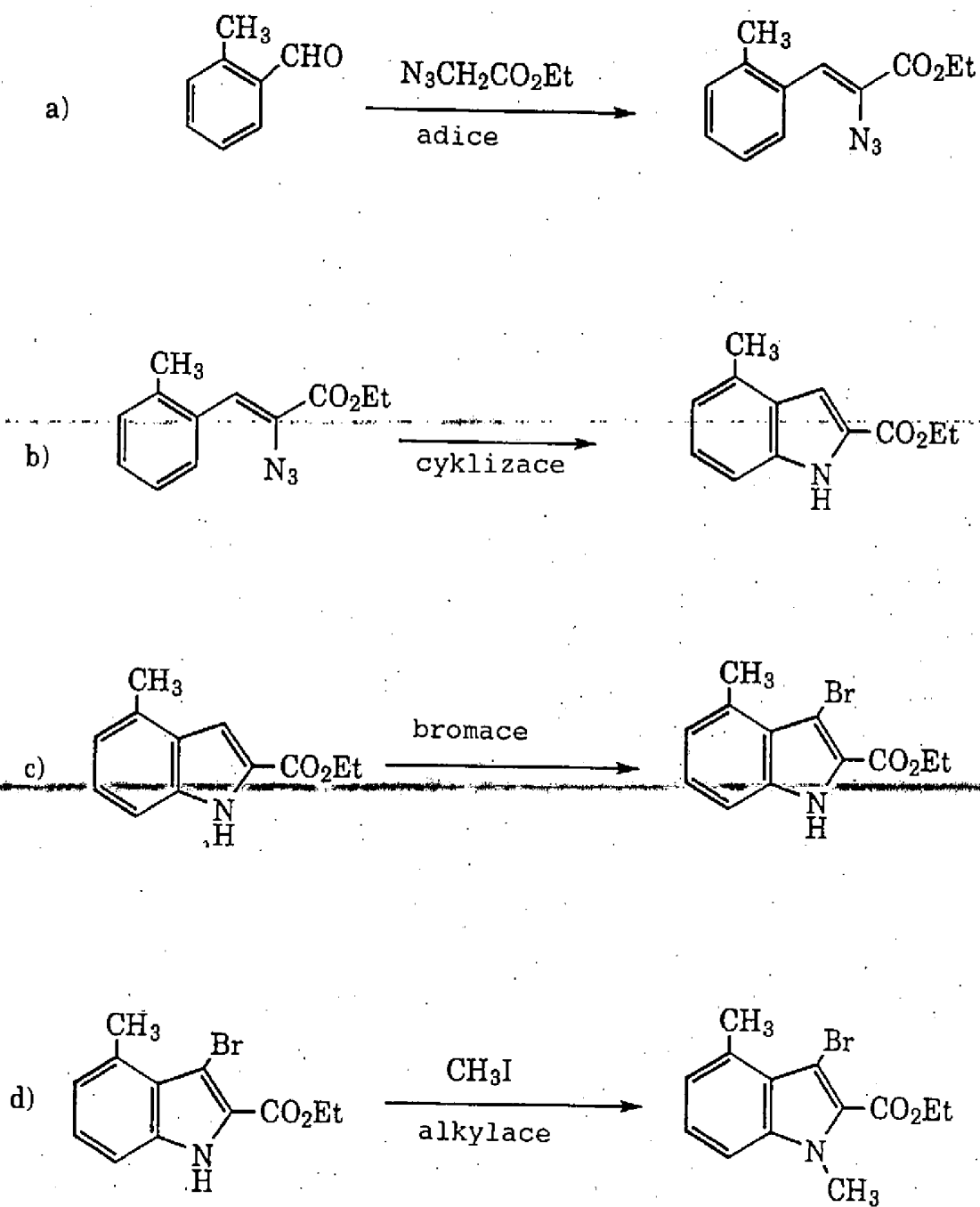


Schéma III - pokračování

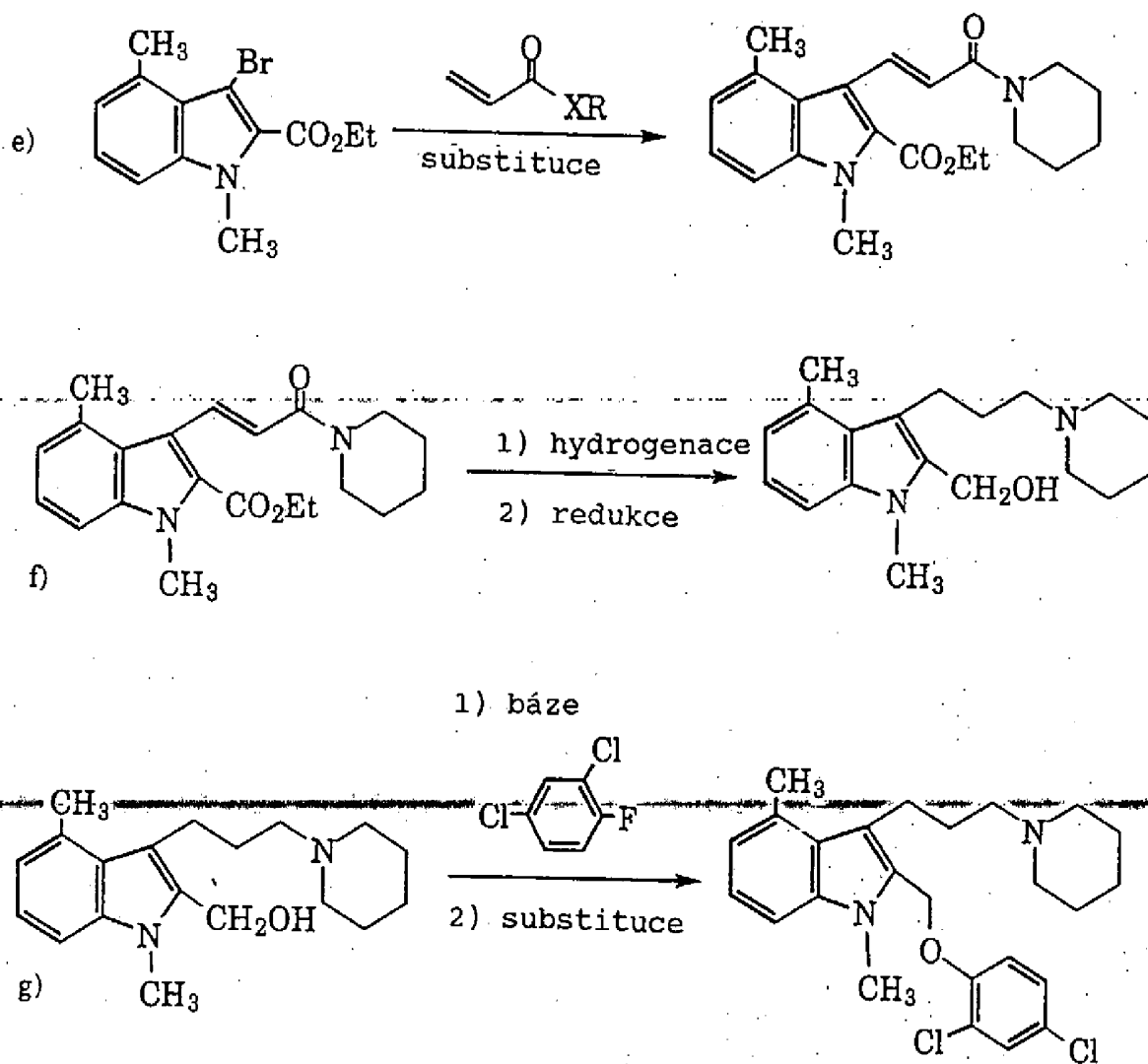


Schéma IV

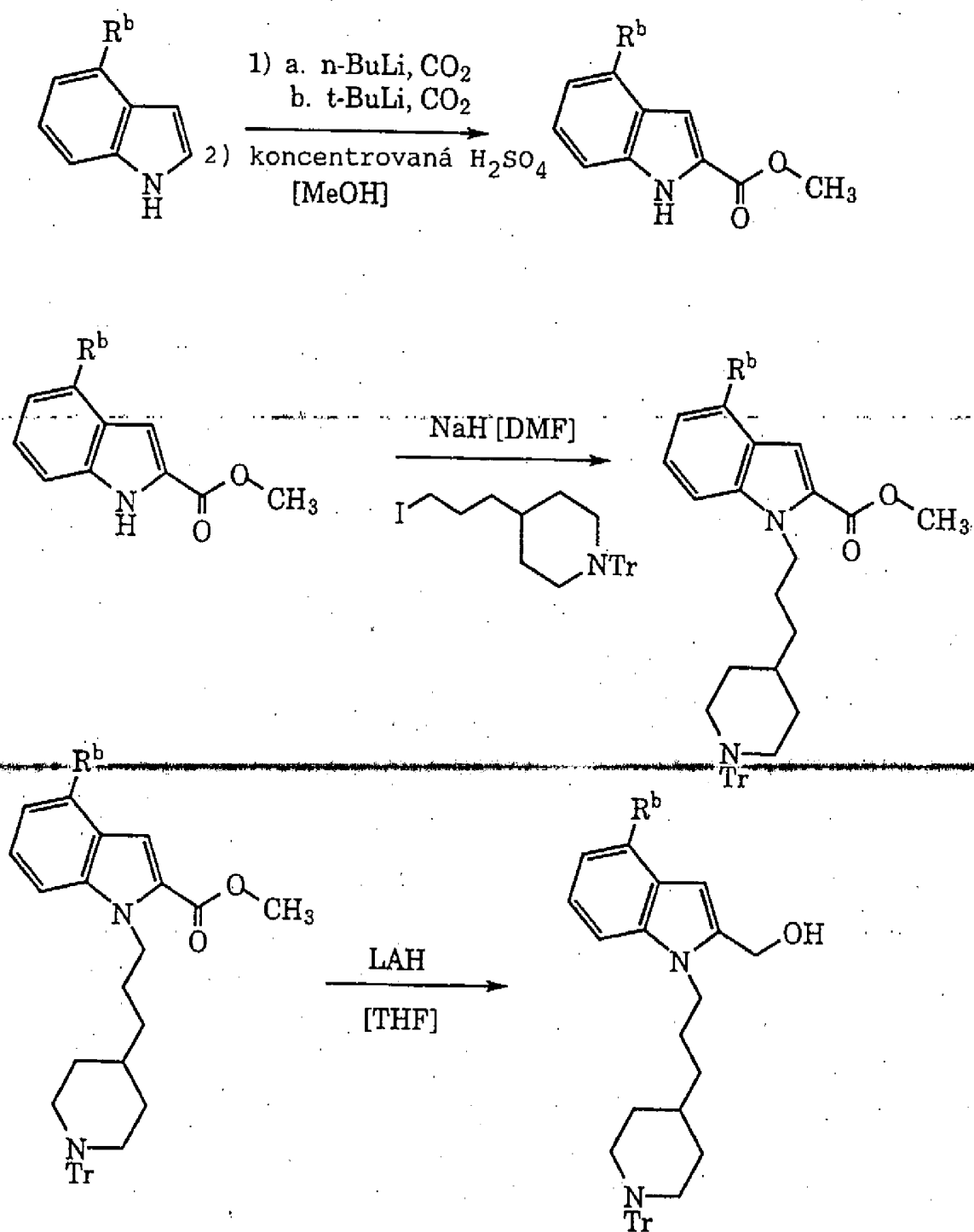
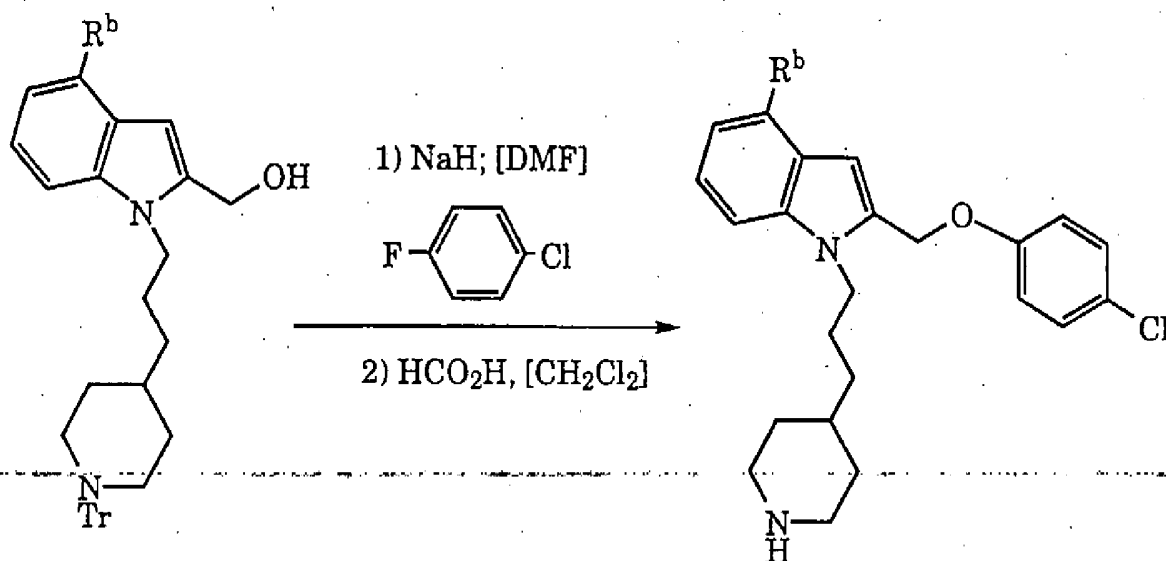


Schéma IV - pokračování



Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^b neznamená atom vodíku, se může použít pro přípravu, jak je popsáno ve schématu IV, zařazeném výše.

Meziprodukty a jiná reakční činidla nezbytná pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu jsou komerčně dostupné sloučeniny, sloučeniny známé z literatury nebo sloučeniny, které se mohou připravit známými způsoby. Kromě toho odborník v oboru sezná, že změny těchto způsobů pro přípravu nárokovaných sloučenin, jak jsou popsány výše, se mohou provést, aniž by se odvrátila pozornost od syntézy těchto sloučenin. Například se mohou použít jiné estery, které obsahují chránicí skupiny, prekursor, přímo se může zavést skupina karboxylové kyseliny do benzokruhu indolu (Kolbe-Schmittova reakce) nebo se může podstupovat podobně. Kromě toho určité skupiny R^b se mohou zavést přímo do benzokruhu. Například atom chloru se může zavádět zpracováním s jodbenzenem, chlorem a pyridinem [Murakami a kol., Chem. Pharm. Bull., 19, 1696 (1971)] nebo s N-chlorsukcinimidem

v dimethylformamidu (US patent č. 4 623 657, jehož celý obsah se uvádí jako součást dosavadního stavu techniky). Kromě popsaného výše, jiné transformace, vzájemné konverze a derivatizace jsou buď popsány v příkladech zařazených dále nebo jsou dobře známé odborníkovi v oboru.

Příklady provedení vynálezu

Dále zařazené příklady blíže ilustrují sloučeniny podle tohoto vynálezu a způsoby jejich přípravy. Příklady nejsou míněny jako omezení rozsahu tohoto vynálezu v žádném ohledu a nemají být ani tak vykládány. Všechny experimenty probíhají za přetlaku suchého dusíku nebo argonu. Veškerá rozpouštědla a reakční činidla jsou zakoupena z komerčních zdrojů a používána tak, jak byla získána, pokud není uvedeno jinak. Suchý tetrahydrofuran (THF) se získává destilací za použití sodíku nebo natriumbenzofenonketylu před použitím.

Protonové magnetické rezonanční spektrum (^1H HMR) se dostává na spektrometru GE QE-300 při 300,15 MHz, spektrometru Bruker AM-500 při 500 MHz nebo spektrometru Bruker AC-200P při 200 MHz nebo na podobném modelu. (Pokud není uvedeno jinak, výraz "NMR", jak se zde používá, se vztahuje k protonové jaderné magnetické resonanci.) Hmotnostní spektrum prováděné bombardováním volnými atomy (FAB) se provádí na zařízení VG ZAB-2SE. Hmotnostní spektrum s desorpčním polem (FD MS) se provádí buď při použití zařízení VG 70SE nebo Variant MAT 731.

Optická otáčivost se měří na polarimetru Perkin-Elmer 241. Chromatografické dělení na Waters Prep 500 LC se obecně provádí za použití lineárního gradientu rozpouštědel, které je uvedeno v textu, pokud není upřesněno jinak.

Reakce se obvykle sledují na kvantitativní průběh za použití chromatografie na tenké vrstvě (TLC). Chromatografie na tenké vrstvě se provádí za použití silikagelových desek E. Merck Kiesegel 60 F₂₅₄ o rozměru 5 x 10 cm a tloušťce 0,25 mm. K detekci skvrn se použije kombinace ultrafialového záření a chemické detekce [desky se ponoří do roztoku molybdenanu amonno ceričitého (75 g molybdenanu amonného a 4 g síranu ceričitého v 500 ml 10% vodné kyseliny sírové) a potom se zahřívají na horké desce]. Preparativní odstředovací chromatografie na tenké vrstvě se provádí na zařízení Harrison Model 7924A Chromatotron za použití Analtech silica gel GF rotorů.

Kationtoměničová chromatografie se provádí za použití iontoměničové pryskyřice Dowex^(R) 50X8-100. Aniontoměničová chromatografie se provádí s aniontoměničovou pryskyřicí Bio-Rad AG^(R) 1-X8 (acetátová forma konvertovaná na hydroxidovou formu). Velmi rychlá chromatografie se provádí jak popsal Still a kol. v Journal of Organic Chemistry, 43, 2923 (1978).

Optické otáčivosti se uvádějí při D-čáře sodíku (354 nm).

Elementární analýzy uhlíku, vodíku a dusíku se stanovují na zařízení Control Equipment Corporation 440 Elemental Analyzer nebo se provádí v Universidad Complutense Analytical Centre (Facultad de Farmacia, Madrid, Španělsko).

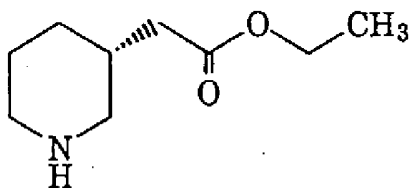
Teploty tání se stanovují v otevřených skleněných kapilárách na zařízení Thomas Hoover pro stanovení teploty tání nebo v aparátě Büchi pro stanovení teploty a jsou

nekorigované.

Dále uvedené způsoby poskytují ilustraci pracovních návodů pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, jak je znázorněna ve schématech uvedených výše. V postupech a příkladech, které jsou zařazeny dále, výrazy "NMR", "IČ" a "UV" ukazují, že protonová nukleární magnetická rezonance, infračervené a ultrafialové spektrum jsou v souladu s údaji pro požadovanou titulní sloučeninu.

Příprava 1

Způsob přípravy (3'R) ethyl-[2-(piperid-3-yl)acetátu]

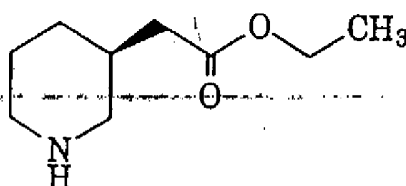


Ethyl-3-pyridylacetát (100 g, 0,606 mol) se rozpustí v ethanolu (1,8 litru), zpracuje s 5% rhodiem na oxidu hlinitém (alumina, 100 g) a hydrogenuje za teploty 60 °C při tlaku vodíku 413 kPa přes noc. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, aby se dostala hnědá kapalina (101,4 g, 98 %). Tato hnědá kapalina se rozpustí v ethylacetátu (600 ml) a zpracuje s kyselinou L-(+)-mandlovou v horkém ethylacetátu (600 ml). Po ochlazení v chladničce během 4 hodin se tuhá látka odfiltruje a krystalizační kapalina se vrátí k dalšímu zpracování na druhý enantiomer. Tuhá látka se znovu rekrystaluje z ethylacetátu (1,55 až 1,6 litru, za teploty místnosti přes noc) a dostane se požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako bílé jehličky. Výtěžek odpovídá 81,6 g (41 %).

Optická otáčivost (ethanol): (α) 589 nm = +44,9 °,
(α) 365 nm = +173,73 °,
teplota tání: 118 až 119 °C.

Příprava 2

Způsob přípravy (3'S)-ethyl-[2-(piperid-3-yl)acetátu]



Krystalizační kapalina z přípravy 1, uvedené výše, se odpaří na tmavý olej (100,3 g). Tento olej se rozpustí ve studeném roztoku uhličitanu draselného (52 g, 0,377 mol) ve vodě (250 ml) a pětkrát extrahuje ethylacetátem (vždy 150 ml). Extrakty se spojí a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se tmavá kapalina (40,25 g). Tato tmavá kapalina se zpracuje s horkým roztokem kyseliny D-(-)-mandlové (36 g) v ethylacetátu (650 ml) a míchá za teploty místnosti přes noc. Krystaly se dvakrát rekrystalují z ethylacetátu (1,2 a 1,1 litru), aby se dostala požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako bílé jehličky. Výtěžek odpovídá 48,7 g (24,9 %).

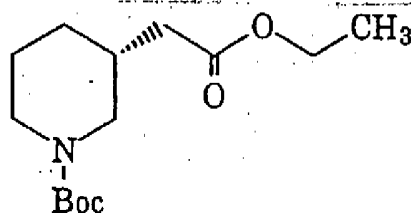
Chirální analytická metoda

Studený vodný roztok uhličitanu draselného (0,15 g v 10 ml vody) se zpracuje se solí kyseliny mandlové (0,3 g) a směs se třikrát extrahuje ethylacetátem (vždy 5 ml).

Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v diethyletheru (10 ml) a vzniklý roztok se zpracuje s S-(-)- α -methylbenzylisokyanátem (0,12 ml). Za 2,5 hodiny se reakční směs zpracuje s 1-N kyselinou chlorovodíkovou (2 ml). Ether se odpaří a odparek se postupně promyje roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří. Odparek se analyzuje na chromatografické koloně (4,6 x 250 mm) CHIRACEL OJTM vysoko účinnou kapalinovou chromatografií, při eluování 5% ethanolem v hexanech, jako elučním činidlem, při průtokové rychlosti 2,5 ml/min. Jako pomalejší složka přejde sůl kyseliny L-(+)-mandlové a jako rychlejší složka sůl kyseliny D-(-)-mandlové. Analýza vysoko účinnou kapalinovou chromatografií konečných krystalických sloučenin u obou enantiomerů ukazuje na méně než 3 % opačného enantiomeru.

Příprava 3

Způsob přípravy (3'R)-ethyl-[2-/N-(terc.-butoxykarbonyl)-piperid-3-yl/acetátu]

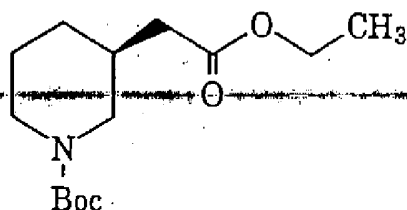


(3'R)-Ethyl-[2-(piperid-3-yl)acetát] (10,9 g, 34 mmol), který se připravil v přípravě 1, se rozpustí v 50 ml 12% vodného roztoku uhličitanu draselného a výsledný roztok se extrahuje chloroformem. Extrakty se vysuší a rozpouštědla odpaří. Odparek se suspenduje v diethyletheru, filtruje

a odpaří, aby se dostala volná báze (5,36 g). Kapalina se rozpustí v etheru (50 ml) a k vzniklému roztoku se přikape di-terc.-butyldikarbonát (7,9 g) v 10 ml etheru. Vše se míchá přes noc, roztok se potom ochladí na ledové vodné lázni a po kapkách uvede do styku s vodnou kyselinou citrónovou (25 ml). Vodná frakce se extrahuje diethyletherem. Organické frakce se spojí, promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a potom roztokem chloridu sodného a nato vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako čirý roztok. NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava 4

Způsob přípravy (3'S)-ethyl-[2-/N-(terc.-butoxykarbonyl)-piperid-3-yl/acetátu]

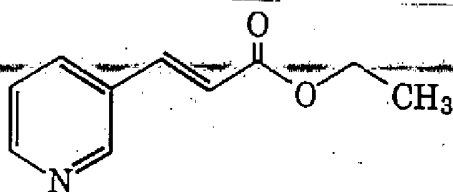


(3'S)-Ethyl-[2-(piperid-3-yl)acetát] (48,6 g, 150 mmol) připravený v přípravě 2, se zpracuje s roztokem uhličitanu draselného (30 g, 0,217 mol) ve vodě (220 ml) a výsledný roztok se třikrát extrahuje chloroformem (vždy 100 ml). Extrakty se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se smíchá s diethyletherem (200 ml) a filtruje, aby se tak odstranilo určité množství suspendovaných tuhých látek. Odpařením etheru se dostane nahnědlá kapalina (25 g, teoretickému množství odpovídá 25,7 g). Odparek se rozpustí v diethyletheru (200 ml), ochladí na

ledové lázni a za míchání se k tomuto roztoku přikape roztok di-terc.-butyldikarbonátu (31,8 g, 0,146 mol) v etheru (25 ml). Reakční směs se přestane chladit a míchá se přes noc. Poté se roztok znovu ochladí na lázni ledové vody a přikape se nasycený vodný roztok kyseliny citrónové (100 ml). Organické látky se promyjí roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom roztokem chloridu sodného a nato vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku, aby se dostala požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako čirá kapalina (38,6 g, více než 99 %). NMR je v souladu s navrženou strukturou požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava 5

Způsob přípravy ethyl-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enoátu]



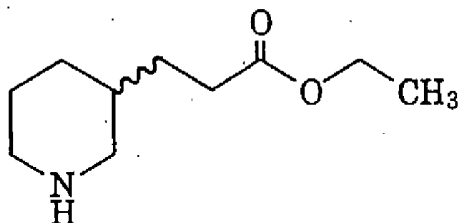
Roztok ethylfosfinoacetátu (98,6 g, 0,44 mol) v suchém tetrahydrofuranu (1200 ml) se zpracuje s 60% natriumhydridem (17,5 g, 0,44 mol). Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin a potom se ochladí na teplotu 0 °C. Ke směsi se přidá 3-pyridinkarboxaldehyd (38,9 g, 0,36 mol) a výsledná reakční směs se míchá 1 až 2 hodiny, zatímco se zahřívá na teplotu místnosti. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

K reakční směsi se přidá voda (1000 ml), organická

frakce se třikrát extrahuje ethylacetátem (vždy 1000 ml). Organické frakce se spojí, promyjí dvakrát vodou (vždy 1000 ml), jednou roztokem chloridu sodného (1000 ml) a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu (62,5 g). Výtěžek odpovídá 97 %.

Příprava 6

Způsob přípravy (RS)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu]

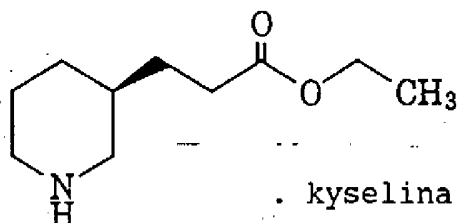


Roztok ethyl-[3-(pyrid-3-yl)prop-2-enoátu] (60 g, 0,34 mol) v ethanolu (600 ml) se zpracuje s 5% rhodiem na práškovém oxidu hlinitém (alumina, 17,2 g). Směs se umístí pod vodíkovou atmosféru (379 kPa) za teploty 60 °C na dobu 5 hodin. Reakce se zastaví odstraněním vodíku a reakční směs se filtruje přes vrstvu CELITETM (rozsivková zemina). Odparek se promyje horkým ethanolem. Fitrát se odpaří a čistí velmi rychlou chromatografií. Tak se dostane 39,6 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 63 %.

IČ, NMR a UV jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava 7

Způsob přípravy soli (3'S)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)-propionátu] s kyselinou mandlovou



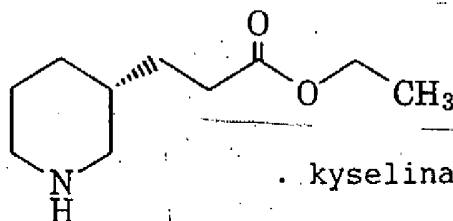
. kyselina mandlová

Roztok (RS)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu] (52,0 g, 281 mmol) v horkém ethylacetátu (300 ml) se přidá k horkému roztoku kyseliny R- (-)-mandlové (42,7 g, 281 mmol). Výsledná směs se potom filtruje a čirý roztok se nechá stát za teploty místnosti přes noc. Nově vytvořené bílé krystaly soli se odfiltrují z roztoku. Tyto krystaly se dvakrát rekrystalují po rozpuštění v horkém ethylacetátu (vždy 300 ml) a pokaždé po ochlazení na teplotu místnosti. Jemné čisté krystaly se vysuší a dostane se 33,1 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 70 %.

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu. Konformace chirálního středu je potvrzena krystalografií rentgenovým zářením.

Příprava 8

Způsob přípravy soli (3'R)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)-propionátu] s kyselinou mandlovou



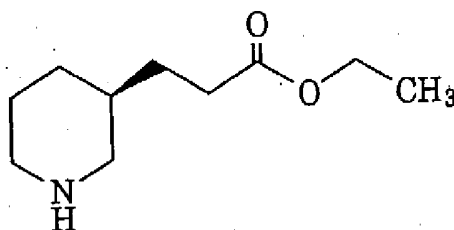
. kyselina mandlová

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno v přípravě 7 výše s tím rozdílem, že se kyselina S-(+)-mandlová použije na místo kyseliny R-(-)-mandlové, užitě v uvedené přípravě.

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

Příprava 9

Způsob přípravy (3'S)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu]

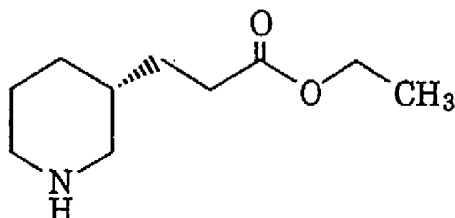


Suspenze soli (3'S)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)-propionátu] s kyselinou mandlovou (33,1 g, 98 mmol) v ethylacetátu (500 ml) se uvádí do styku s 30% vodným roztokem uhličitanu draselného až celá organická vrstva je čirá. Směs se přenese do dělicí nálevky a organická frakce se třikrát extrahuje ethylacetátem (vždy 300 ml). Spojené organické frakce se dvakrát promyjí vodou (vždy 300 ml), potom jednou roztokem chloridu sodného (300 ml) a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se výsledný olejovitý produkt ve výtěžku takřka 100 %.

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

Příprava 10

Způsob přípravy (3'R)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu]

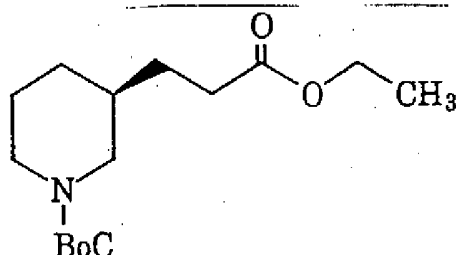


Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno v přípravě 9, která je uvedena výše, s tím rozdílem, že se sůl (3'R)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu] s kyselinou mandlovou použije na místo soli (3'S)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu] s kyselinou mandlovou, použitou v uvedené přípravě.

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

Příprava 11

Způsob přípravy (3'S)-ethyl-[3-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-piperid-3-yl/propionátu]



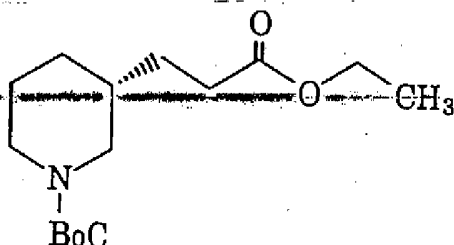
Roztok (3'S)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu (12,5 g, 67,5 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a vody (v poměru 2:1,335, 168 ml) se zpracuje s uhličitanem draselným (14 g, 101 mmol) a di-terc.-butyldikarbonátem.

(17,7 g, 81 mmol). Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 5 hodin. Směs se potom vylije na vodu (200 ml). Organická frakce se třikrát extrahuje ethylacetátem (vždy 200 ml). Organické frakce se spojí, dvakrát promyje vodou (vždy 200 ml) a jednou roztokem chloridu sodného (200 ml) a potom vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí velmi rychlou chromatografií. Výtěžek odpovídá 19,1 g (99,2 %).

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

Příprava 12

Způsob přípravy (3'R)-ethyl-[3-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-piperid-3-yl/propionátu]

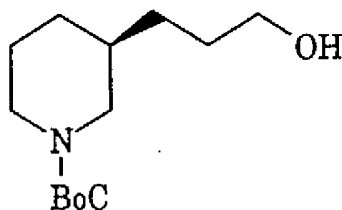


Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno v přípravě 11, uvedené výše, s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství (3'R)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu] na místo (3'S)-ethyl-[3-(piperid-3-yl)propionátu], který se použil ve zmíněné přípravě.

Příprava 13

Způsob přípravy (3'S)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-

-yl]propanolu

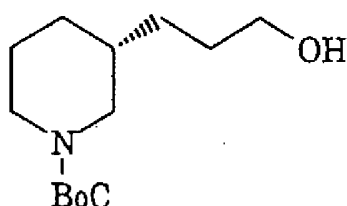


Roztok (3'S)-ethyl-[3-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-piperid-3-yl/propionátu] (17,1 g, 60 mmol) v suchém diethylacetátu (600 ml) se ochladí na teplotu 0 °C. K reakční směsi se postupně přidá práškový lithiualuminiumhydrid (2,5 g, 65 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty 0 °C a potom se pomalu ohřeje na teploty místnosti během 2 hodin. Reakce se zastaví pomalým přidáním vody (200 ml) a 15% vodného roztoku hydroxidu sodného (50 ml). Organická frakce se třikrát extrahuje diethyletherem (vždy 300 ml). Spojené vrstvy se dvakrát promyjí vodou (vždy 200 ml) a potom jednou roztokem chloridu sodného (200 ml) a nato se provede vysušení síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu. Výtěžek odpovídá 13,2 g (90 %).

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

Příprava 14

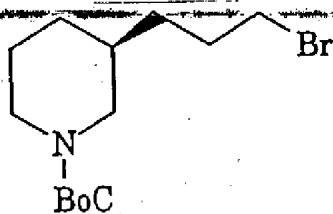
Způsob přípravy (3'S)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propanolu



Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno v přípravě 13, která je uvedena výše, s tím rozdílem, že se použije ekvimolárního množství (3'S)-ethyl-[3-/1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl/-propionátu] na místo (3'R)-ethyl-[3-/1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl/propionátu], který se použil ve zmíněné přípravě.

Příprava 15

Způsob přípravy (3'S)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propylbromidu



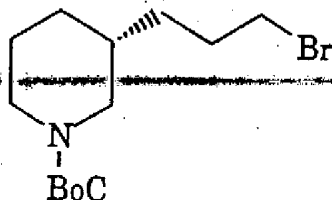
K roztoku trifenylfosfinu (19,95 g, 76 mmol) v bezvodém methylenchloridu (110 ml), ochlazenému na teplotu 0 °C, se přikapává brom, až roztok změní svou barvu na světle žlutou. K reakční směsi se přidá několik krystalů trifenylfosfinu a barva směsi přejde zpět na bílou. K této směsi se přidá suspenze (3'S)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propanolu (13,2 g, 54,4 mmol) a pyridinu (8,0 g, 76 mmol) v suchém methylenchloridu (110 ml). Výsledná směs se míchá během 5 hodin při zahřívání na teplotu místnosti.

Reakce se zastaví přidáním vody (200 ml). Organická frakce se třikrát extrahuje methylenchloridem (vždy 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí dvakrát vodou (vždy 200 ml), jednou roztokem chloridu sodného a potom vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a získá se světle nahnědlá surová látka, která se dále čistí velmi rychlou chromatografií. Dostane se 11,6 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 70 %.

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

Příprava 16

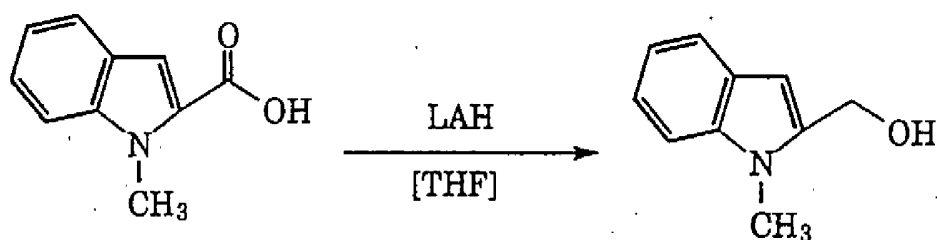
Způsob přípravy (3'R)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propylbromidu



Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno v přípravě 15, která je uvedena výše, s tím rozdílem, že se použije ekvimolárního množství (3'R)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propanolu, na místo (3'S)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]-propanolu, který se použil ve zmíněné přípravě.

Metoda A

Způsob přípravy 1-methyl-2-hydroxymethyl-1H-indolu



Do 950 ml suchého tetrahydrofuranu se pod argonovou atmosférou přidá lithiualuminiumhydrid (18,40 g, 0,49 mol). Výsledná směs se umístí na ledovou lázeň. Alikvot kyseliny 1-methoxyindol-2-karboxylové (84,92 g, 0,49 mol) se rozpustí v dalších 475 ml suchého tetrahydrofuranu a potom se pomalu (během přibližně 45 až 50 minut) přidá k lithiualuminiumhydridové směsi.

K blízkosti baňky s kulatým dnem se odstraní led a do lázně se přidá horká voda, aby se zvýšila reakční teplota. Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti po dobu 60 až 90 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Jakmile reakce dostatečně pokročí, reakční nádoba se umístí na ledovou lázeň a k reakční směsi se pomalu přidá voda (20 ml), potom 5-N roztok hydroxidu sodného (20 ml) a nato voda (60 ml). Organická frakce se zpracuje s CELITETM (rozsívková zemina) a potom vysuší síranem sodným. Organická rozpouštědla se potom odpaří za sníženého tlaku a dostane se bílá tuhá látka.

Získaná bílá tuhá látka se potom rozpustí v toluenu a vzniklý roztok se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom ochladí na teplotu místnosti a nato se ponechá

v chladničce přes noc. Bělavé krystaly se potom odfiltrují, promyjí studeným toluenem a poté vysuší ve vakuové sušárně. Výtěžek odpovídá 63,65 g (81,4 %).

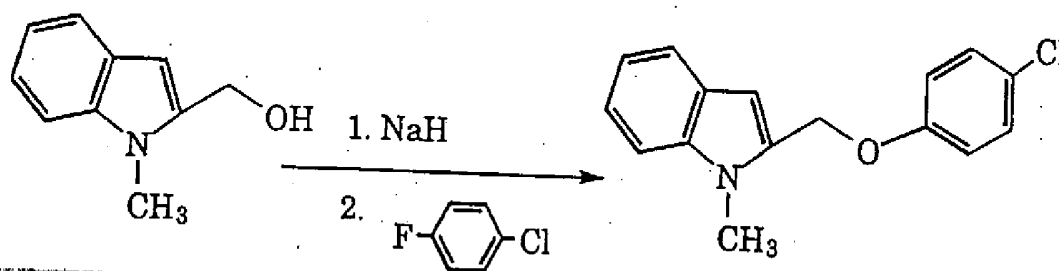
FD MS 161.

Elementární analýza pro for $C_{10}H_{11}NO$ (%):

vypočteno: C, 74,51, H, 6,88, N, 8,69,

nalezeno: C, 74,73, H, 6,90, N, 8,76.

Způsob přípravy 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-1H-indolu



Do baňky s kulatým dnem o objemu 1 litr se pod dusíkovou atmosférou vnese natriumhydrid (9,28 g, 60% roztok natriumhydridu v minerálním oleji, 0,232 mol) a N,N-dimethylformamid (211 ml). K výsledné směsi se pomalu přidá 1-methyl-2-hydroxymethyl-1H-indol (34,0 g, 0,211 mol), který je rozpuštěn ve 100 ml N,N-dimethylformamidu. Toto přidávání má za výsledek slabě exotermní reakci. Výsledná reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 3 hodin.

K reakční směsi uvedené výše se přidá 1-chlor-4-fluorbenzen (30,29 g, 0,232 mmol), potom se výsledná směs zahřeje na teplotu 80 °C a udržuje při této teplotě přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se potom nechá ochladit, vylije přibližně na 1 litr vody

a míchá přibližně 1 hodinu. Tuhé látky se odfiltrují a promyjí vodou.

Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se potom rekrytaluje z benzenu a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

IČ, NMR, a UV jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

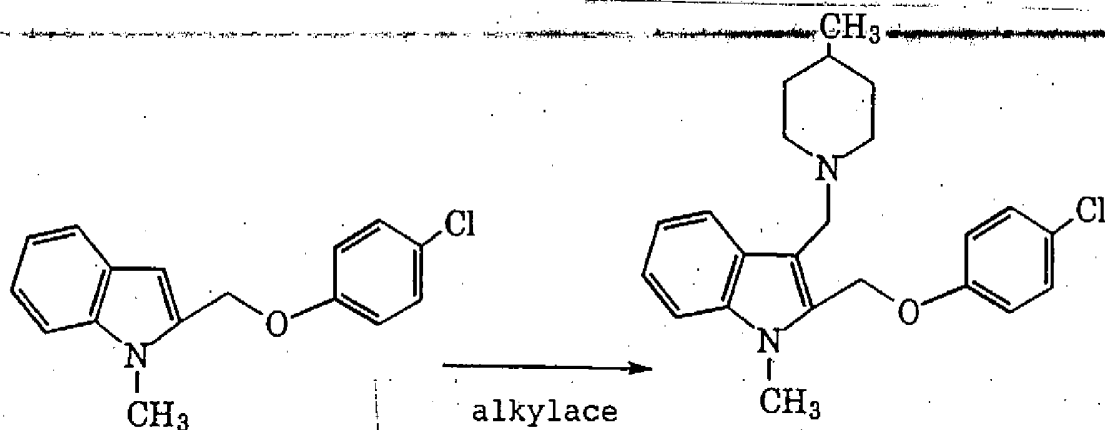
FD MS 271 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{16}H_{14}ClNO$ (%):

vypočteno: C, 70,72, H, 5,19, N, 5,15,

nalezeno: C, 70,98, H, 5,18, N, 5,37.

Způsob přípravy 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-(4-methylpiperid-1-yl)methyl-1H-indolu (příklad 14)



Pod dusíkovou atmosférou se 4-methylpiperidin (0,109 ml, 0,09 g, 0,92 mmol), který je rozpuštěn v ethylacetátu (2,0 ml), vnese do baňky s kulatým dnem, která se potom umístí na ledovou lázeň. K reakční směsi se potom přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,084 ml) a reakční

směs se odstraní z ledové lázně. K reakční směsi se potom přidá formaldehyd (0,304 g, 1,01 mmol), octan sodný (0,113 g, 1,38 mmol) a 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-1H-indol (0,250 g, 0,92 mmol). Výsledná směs se potom zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Tuhé látky se potom výjmou methylenchloridem. Rozpouštědla se poté znovu odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina se potom rekrystaluje z ethylacetátu. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatograficky.

FD MS 382.

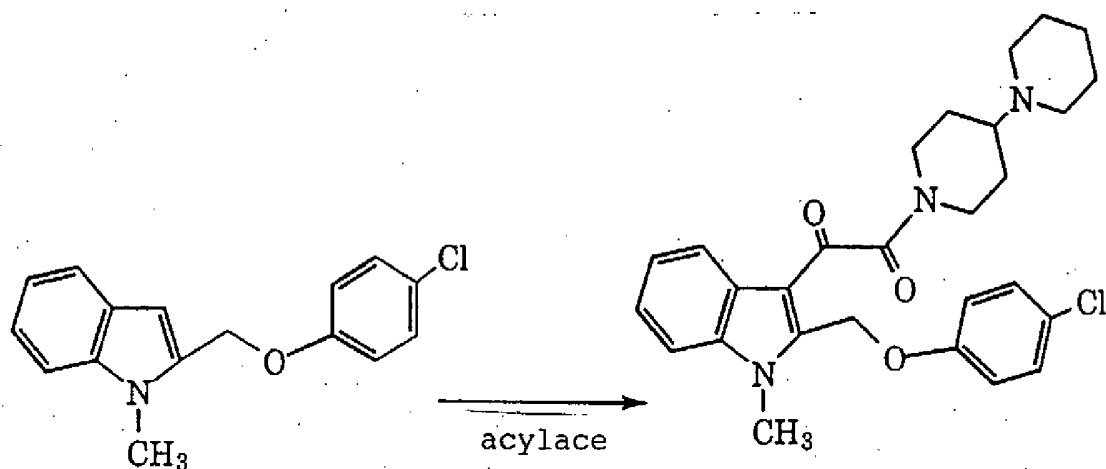
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,14, H, 7,11, N, 7,31,

nalezeno: C, 72,33, H, 7,22, N, 7,47.

Metoda B

Způsob přípravy 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu (příklad 106)



1-Methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-1H-indol (0,30 g, 1,10 mmol), který je rozpuštěn ve 2,0 ml tetrahydrofuranu, se umístí do baňky s kulatým dnem pod argonovou atmosférou. K tomuto roztoku se přidá oxalylchlorid (0,294 g, 2,32 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 45 minut. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se tmavo hnědý olej.

Hnědý olej se výjme 2,0 ml suchého tetrahydrofuranu a poté přidá 4-(piperid-1-yl)piperidin (1,07 g, 6,38 mmol), rozpuštěného v tetrahydrofuranu (přibližně 10 ml). Výsledná reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 30 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Tuhé látky se odfiltrují a rozpouštědla se z filtrátu odpaří. Odparek z filtrátu se výjme methylenchloridem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom třikrát extrahuje 1,0-N kyselinou chlorovodíkovou.

Vodné frakce z výše uvedených extrakcí se spojí,

zalkalizují 1-N roztokem hydroxidu sodného a třikrát extrahují methylenchloridem. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

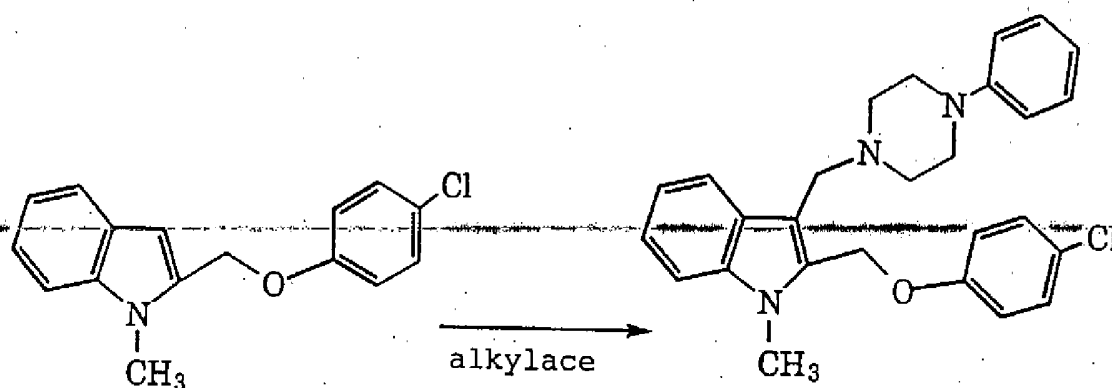
FD MS (M^+) 493.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{32}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 68,07, H, 6,53, N, 8,51,

nalezeno: C, 67,97, H, 6,66, N, 8,27.

Způsob přípravy 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-[4-(fenyl)piperazin-1-yl]methyl-1H-indolu (příklad 20)



Pod dusíkovou atmosférou se baňce s kulatým dnem rozpustí fenylpiperazin (0,149 g, 0,920 mmol) v dichlorethanu (2,0 ml). Reakční nádoba se umístí na ledovou lázeň. K reakční směsi se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,804 ml, 1,01 mmol) a reakční nádoba se odstraní z ledové lázně. K reakční směsi se potom přidá paraformaldehyd (0,304 g, 1,01 mmol) a octan sodný (0,113 g, 0,920 mmol) a poté 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-1H-indol (0,250 g, 0,920 mmol). Reakční směs se potom zahřívá k varu pod zpětným

chladičem a udržuje při této teplotě po dobu přibližně 6 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se poté míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 3 dnů.

Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi ethylacetát a 10% roztok uhličitanu draselného. Organická frakce se promyje vodou a potom 1,0-N kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená vodná frakce se zalkalizuje 10% roztokem uhličitanu draselného. Organická složka se vysuší vysuší odkapáním přes síran sodný. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se rekrystaluje z ethylacetátu.

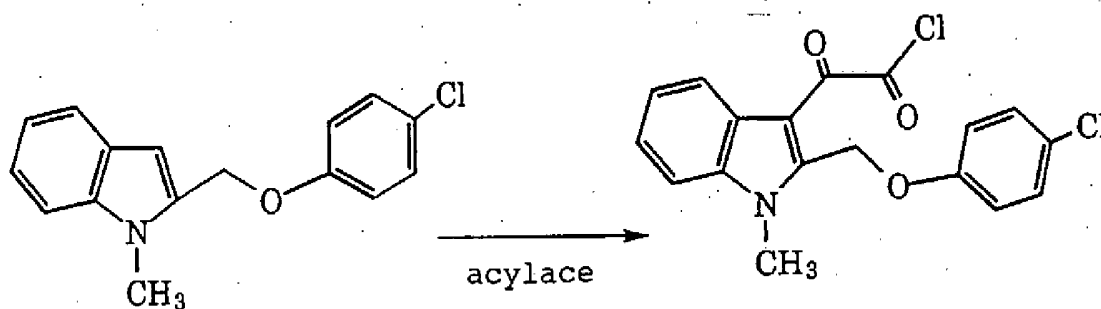
NMR je v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

FD-MS 445-(M⁺).

Elementární analýza pro C₂₇H₂₈ClN₃O (%):
vypočteno: C, 72,71, H, 6,33, N, 9,42,
nalezeno: C, 73,00, H, 6,41, N, 9,51.

Metoda C1

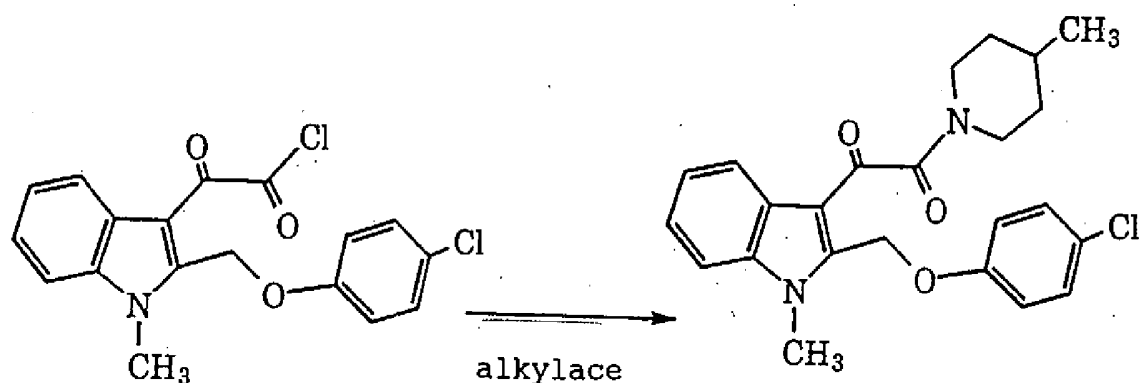
Způsob přípravy 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-(2-chlor-1,2-ethandionyl)-1H-indolu



1-Methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-1H-indol (1,00 g, 3,68 mmol), který je rozpuštěn ve 7,0 ml diethyletheru, se vnese do baňky s kulatý dnem pod dusíkovou atmosférou. K výše uvedenému roztoku se přidá oxalylchlorid (0,981 g, 7,73 mmol). Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 60 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Rozpouštědla se odstraní dekantací a krystaly se pětkrát propláchnou studeným diethyletherem. Rozpouštědla a promývací kapaliny se zachytí a umístí do mrazničky na dobu 3 dnů. Krystaly se zachytí a vysuší ve vakuové sušárně. Tak se dostane 1,15 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 86,3 %.

Způsob přípravy 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-[2-(4-methylpiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu (příklad 102)



Pod dusíkovou atmosférou se 4-methylpiperidin (0,490 ml, 0,411 g, 4,14 mmol), který je rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu (3,0 ml), vnese do baňky s kulatým dnem na ledové lázni. K této reakční směsi se přidá 1-methyl-2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-(2-chlor-1,2-ethandionyl)-1H-indol (0,500 g, 1,39 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a 1,0-N roztok hydroxidu sodného. Organická frakce se promyje 1,0-N kyselinou sírovou a poté roztokem chloridu sodného. Organická frakce se potom vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se rekrystaluje z ethylacetátu.

NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

FD MS 425 (M^+).

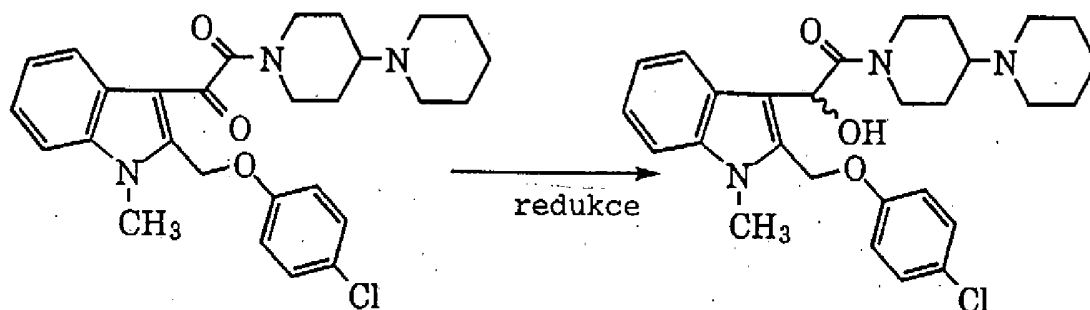
Elementární analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_2O_3$ (%):

vypočteno: C, 67,84, H, 5,93, N, 6,59,

nalezeno: C, 68,04, H, 5,85, N, 6,74.

Metoda C2

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-methyl-3-[1-hydroxy-1-[/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/karbonyl]-methyl]-1H-indolu (příklad 77)



Do baňky s kulatým dnem se pod dusíkovou atmosférou nadávkuje 1-methyl-2-[(4-chlorfenoxymethyl)-3-[[2-[/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/-1,2-ethandionyl]-1H-indol (0,1414 g, 0,282 mmol) a denaturovaný ethanol (2,8 ml). K této směsi se přidá natriumborhydrid (0,064 g, 1,69 mmol). Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Rozpouštědla se odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Vodná frakce se dvakrát promyje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií.

NMR je v souladu s požadovanou sloučeninou pojmenovanou v nadpisu.

FD MS 495 (M^+).

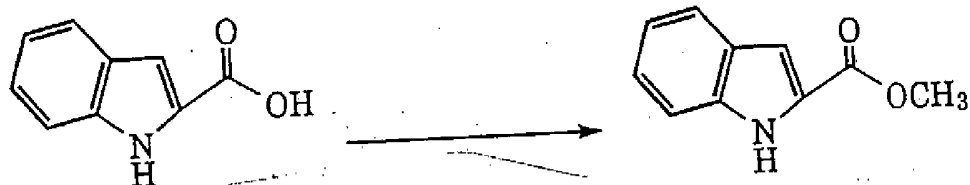
Elementární analýza pro $C_{28}H_{34}ClN_3O_3$:

vypočteno: C, 67,80, H, 6,91, N, 8,47,

nalezeno: C, 67,86, H, 6,90, N, 8,45.

Metoda D

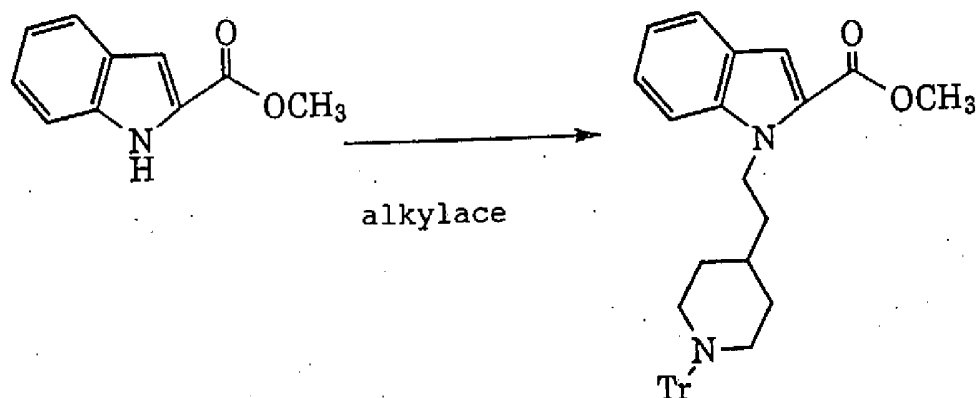
Způsob přípravy methyl[indol-2-karboxylátu]



Kyselina indol-2-karboxylová (47,0 g, 292 mmol) se rozpustí v methanolu (200 ml). K tomuto roztoku se přidá 6 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě po dobu přibližně 16 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a poté promyje methanolem (200 ml). Krystaly se vysuší ve vakuové sušárně a tak se dostane 39,5 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu, kterou tvoří bílé jehličky. Výtěžek odpovídá 77 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy methyl-[1-/2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl/-indol-2-karboxylátu]

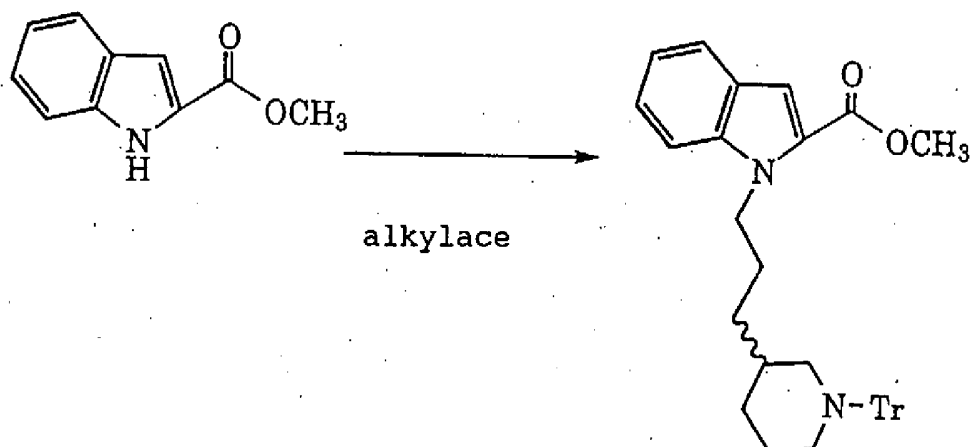


Pod argonovou atmosférou se methyl-[indol-2-karboxylát] (1,50 g, 8,56 mmol) rozpustí v 8,6 ml N,N-dimethylformamidu. Roztok se umístí na ledovou lázeň a přidá se natriumhydrid (0,377 g, 9,42 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu 20 minut na ledové lázni a potom se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 90 minut a po uplynutí této doby se znovu umístí na ledovou lázeň.

2-(1-Tritylpiperidin-4-yl)ethyljodid (4,53 g, 9,42 mmol), připravený v podstatě jak je popsáno v přípravě 15, se rozpustí v 15 ml N,N-dimethylformamidu a výsledná směs se míchá na ledové lázni po dobu přibližně 3 dnů. Reakční směs se potom vylíje na vodu a tuhé látky se odfiltrují. Tyto tuhé látky se zpracují s methylenchloridem a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se 4,98 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé pěny s odstínem do žluta. Výtěžek odpovídá více než 99 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy methyl-[1-/3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl/-indol-2-karboxylátu]

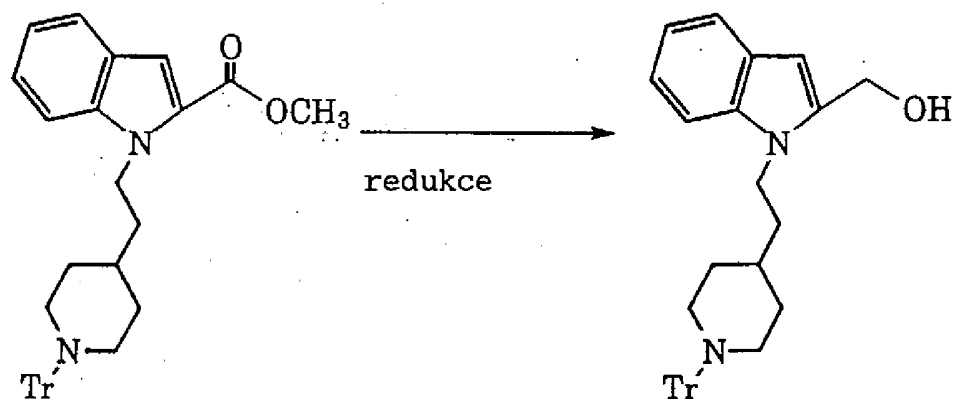


Pod argonovou atmosférou se methyl-[indol-2-karboxylát] (1,00 g, 5,71 mmol) rozpustí v N,N-dimethylformamidu (5,7 ml). Roztok se umístí na ledové lázni a přidá roztok natriumhydridu (0,251 g, 60% roztok, 6,28 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu 20 minut na ledové lázni a potom ponechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 60 minut a po této době se umístí znovu na ledovou lázeň.

3-(1-Tritylpiperid-3-yl)ethyljodid (3,11 g, 6,28 mmol) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (8 ml) a výsledná směs se míchá na ledové lázni přes noc. Reakční směs se potom vylíje na vodu a tuhé látky se odfiltrují. Tuhé látky se výjmou methylenchloridem, promyjí vodou, roztokem chloridu sodného a potom vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se 3,38 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá více než 99 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-hydroxymethyl-1-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu

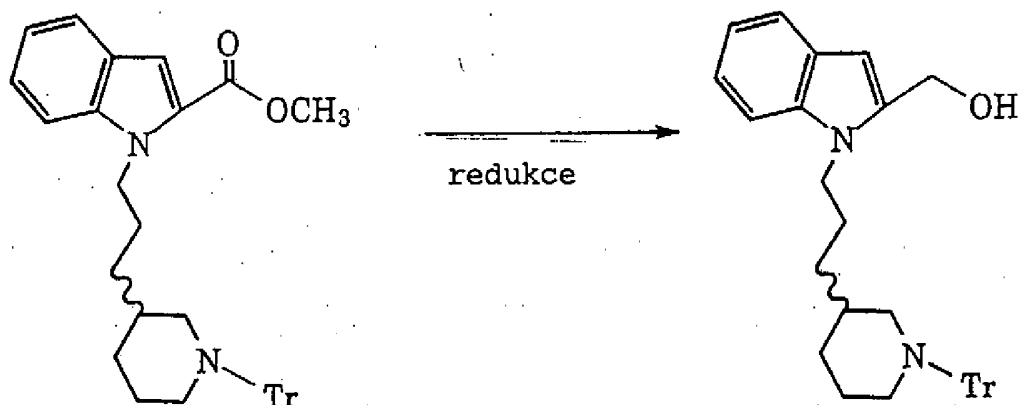


Pod argonovou atmosférou se lithiualuminiumhydrid (0,325 g, 8,56 mmol) rozpustí v suchém tetrahydrofuranu (8,6 ml). Výsledný roztok se umístí na ledové lázni a přidá se methyl-[1-/2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl/indol-2-karboxylát] (4,68 g, 8,52 mmol), který je rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu (přibližně 10 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti přes noc.

K reakční směsi se opatrně přidá voda (0,35 ml), poté 5,0-N roztok hydroxidu sodného (0,35 ml) a nato voda (1,0 ml). Tuhé látky se odfiltrují a rozpouštědla ve filtrátu se odpaří za sníženého tlaku. Odparek z filtrátu se znovu rozpustí v methylenchloridu. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se potom vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Ve výtěžku 3,96 g (92,4 %) se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu ve formě pěny.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-hydroxymethyl-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-1H-indolu

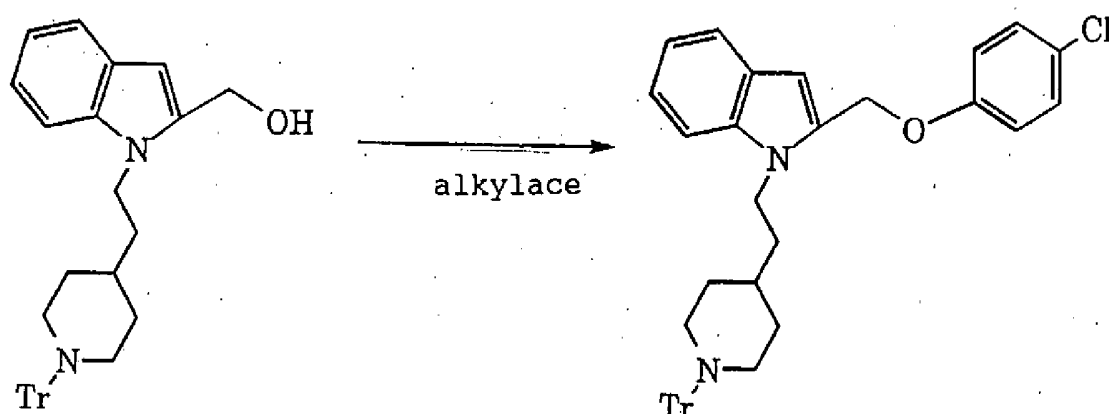


Pod argonovou atmosférou se rozpustí methyl-[1-/3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl/indol-2-karboxylát] (3,38 g, 6,23 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (3,1 ml). Reakční nádoba se umístí na ledovou lázeň a k reakční směsi se přidá lithiualuminiumhydrid (0,236 g, 6,23 mmol). Výsledná směs se nechá na ledové lázni po dobu přibližně 10 minut a potom za teploty místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

K reakční směsi se přidá voda (0,24 ml), poté 5,0-N roztok hydroxidu sodného (0,24 ml) a nato voda (0,72 ml). Zbytek se znovu rozpustí v methylenchloridu. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se potom vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 2,89 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pěny. Výtěžek odpovídá 90,1 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(1-trityl-piperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu



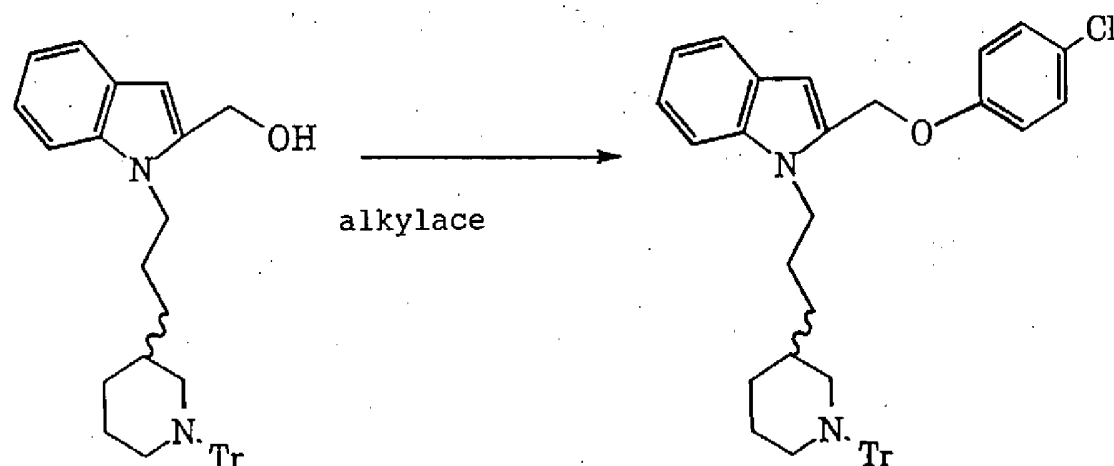
Pod argonovou atmosférou se rozpustí 2-hydroxymethyl-1-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl]-1H-indol (3,91 g, 7,81 mmol) v N,N-dimethylformamidu (přibližně 10 ml). Výsledný roztok se umístí na ledovou lázeň, k reakční směsi se přidá natriumhydrid (0,468 g, 11,71 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 30 minut. K reakční směsi se přidá 1-chlor-4-fluorbenzen (0,915 ml, 1,12 g, 8,59 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu zhruba 4 dnů, přičemž se brání přístupu světla.

Reakční směs se vylije na ledovou vodu a tuhé látky se odfiltrují. Po promytí vodou se tuhé látky vysuší ve vakuové sušárně. Požadovaná sloučenina se rekrystaluje z ethylacetátu a promyje studeným ethylacetátem, aby se dostalo 2,62 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 54,9 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(1-trityl-

piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



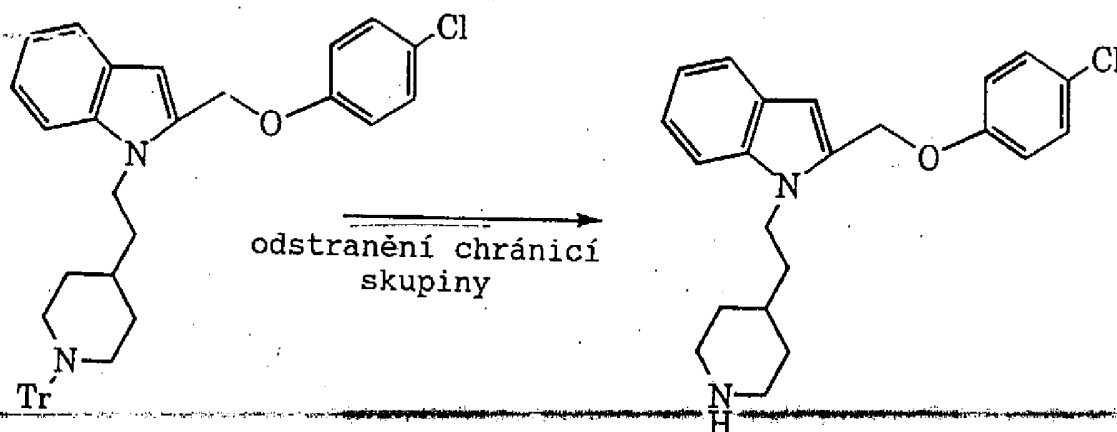
Pod argonovou atmosférou se rozpustí 2-hydroxymethyl-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-1H-indol (2,89 g, 5,61 mmol) v N,N-dimethylformamidu (přibližně 11,2 ml). Výsledný roztok se umístí na ledovou lázeň, poté se k reakční směsi přidá natriumhydrid (0,247 g 60% suspenze v minerálním oleji, 6,18 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 60 minut. K reakční směsi se přidá 1-chlor-4-fluorbenzen (0,658 ml, 0,807 g, 6,18 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Reakční směs se potom ohřeje na teplotu 80 a udržuje při této teplotě přibližně 8 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a při této teplotě míchá přes noc. K reakční směsi se přidá polovina dalšího ekvivalentu natriumhydridu a reakční směs se znovu míchá za teploty místnosti přes noc. Poté se přidá další polovina ekvivalentu 1-chlor-4-fluorbenzenu a reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C.

Reakční směs se vylije na ledovou vodu a potom rozdělí mezi methylenchlorid a roztok chloridu sodného. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem

sodným. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatograficky, aby se dostal 1,0 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 29 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(piperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu (příklad 137)



Pod argonovou atmosférou se rozpustí 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl]-1H-indol v methylenchloridu (7,0 ml). Reakční roztok se potom umístí na ledové lázni a uvede do styku s kyselinou mravenčí (0,3383 g). Výsledná směs se míchá na ledové lázni po dobu přibližně 5 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 1,0-N roztok hydroxidu sodného. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se pěna. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále

čistí chromatograficky. Dostane se 0,1864 g sloučeniny pojmenované v nadpisu (68,7 %).

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

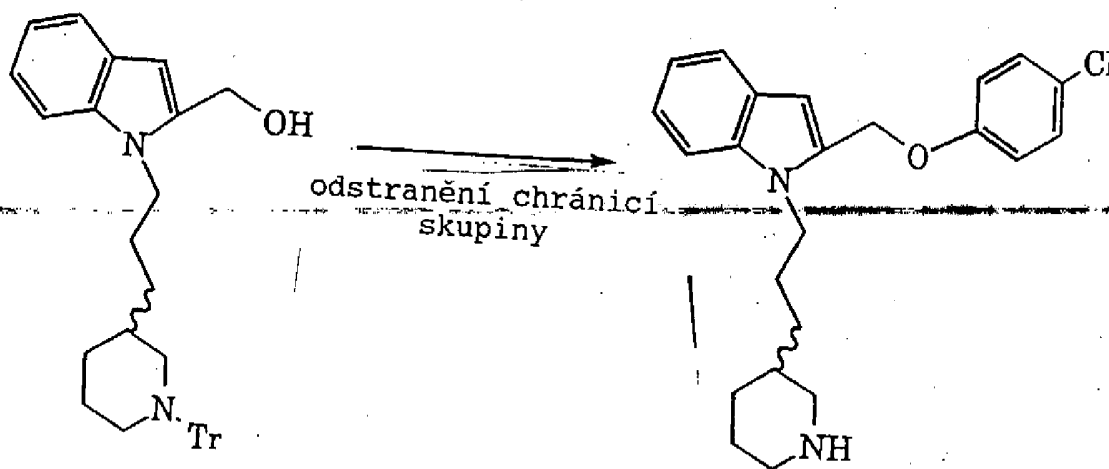
FD MS 368 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 71,63, H, 6,83, N, 7,59,

nalezeno: C, 71,66, H, 6,86, N, 7,87.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu (příklad 139)

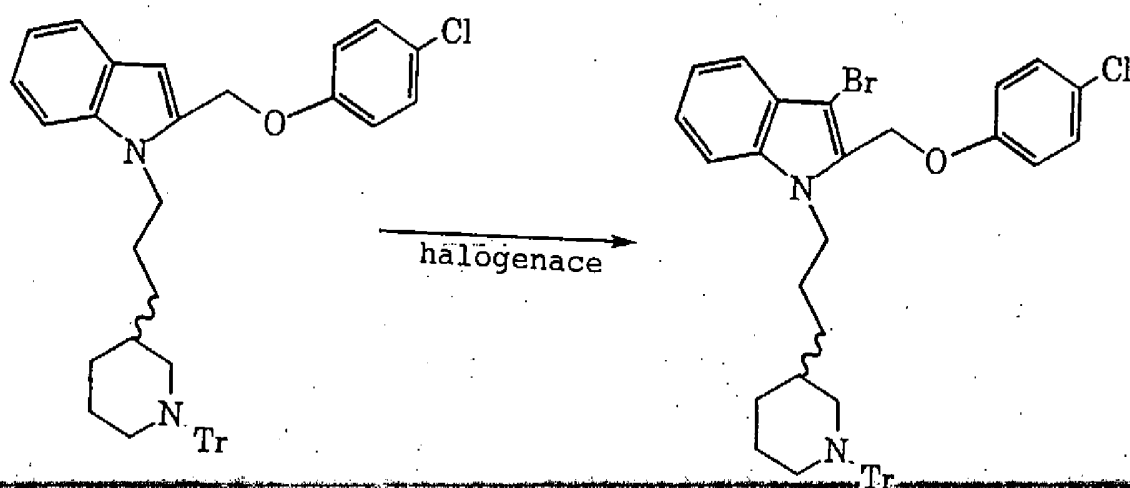


Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno výše pro 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(piperid-4-yl)ethyl]-1H-indol, s tím rozdílem, že se použije ekvimolárního množství 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-1H-indolu místo 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu, který se použil ve zmíněné přípravě.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu. Získá se jediná sloučenina o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Metoda E

Způsob přípravy 3-brom-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



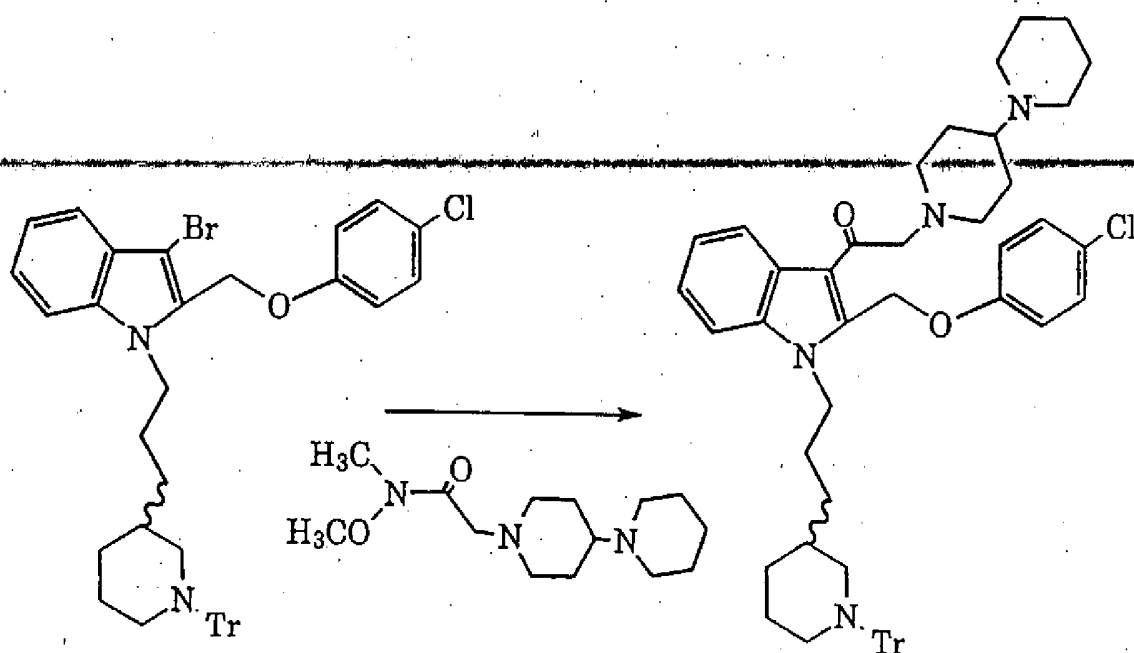
Pod argonovou atmosférou se rozpustí v baňce s kulatým dnem 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)-propyl]-1H-indol (0,992 g, 1,59 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (4,0 ml). Reakční nádoba se potom umístí na ledové lázni a pomalu se přidá N-bromsukcinimid (0,282 g, 1,587 mmol, nedávno rekrystalovaná dávka), který je rozpuštěn v tetrahydrofuranu (4,0 ml). Reakční směs se míchá na ledové lázni po dobu přibližně 3 hodin.

Reakční směs se vylije na vodu, ve které je rozpuštěn síran sodný (2,5 g), a vodná fáze se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem

sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku, čímž se dostane 0,26 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 23 %. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku z matečných louhů a výsledný odparek se rekrystaluje z ethylacetátu a hexanů, aby se dostalo dalších 0,65 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 58 %.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-3-[/4-(piperid-1-yl)-piperid-1-yl/acetyl]-1H-indolu



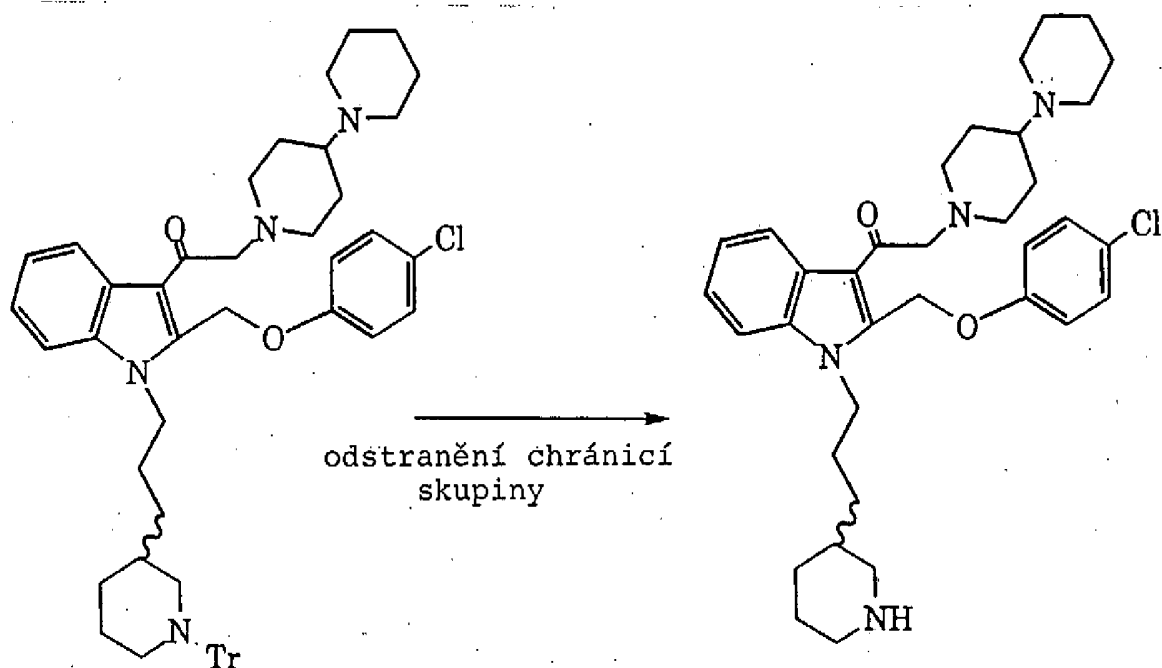
Pod argonovou atmosférou se v baňce s kulatým dnem rozpustí 3-brom-2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-1H-indol (0,225 g, 0,319 mmol) v suchém tetrahydrofuranu. Reakční nádoba se umístí na lázeň

z oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. K tomuto roztoku se přikape roztok terc.-butyllithia (0,64 mmol). Výsledná směs se míchá na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu po dobu 35 minut.

K této reakční směsi se přidá Weinrebův amid, N-methyl-N-methoxy-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl]acetamid (0,0903 g, 0,335 mmol) který je rozpuštěn v tetrahydrofuranu (2,0 ml) a ochlazen na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. Výsledná směs se míchá po dobu přibližně 2 hodin a potom vylijí na nasycený roztok chloridu amonného. Vodná frakce se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

~~Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-3-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acetyl]-1H-indolu (příklad 70)~~



Pod argonovou atmosférou se rozpustí (RS)-2-[(4-chlorofenoxy)methyl]-1-[3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl]-3-[[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl]acetyl]-1H-indol (0,0162 g, 0,0194 mmol) v methylenchloridu (0,2 ml). Reakční směs se potom umístí na ledovou lázeň a přidá se kyselina mravenčí (0,073 ml, 0,194 mmol). Výsledná směs se míchá přibližně 1 hodinu na ledové lázni. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti další 2 hodiny a potom se přidá 5,0 ekvivalentů kyseliny mravenčí a vše se míchá za teploty místnosti.

Reakční směs se rozdělí mezi 1,0-N roztok hydroxidu sodného a methylenchlorid. Vodná fáze se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické fáze se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odstraní odpařením.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

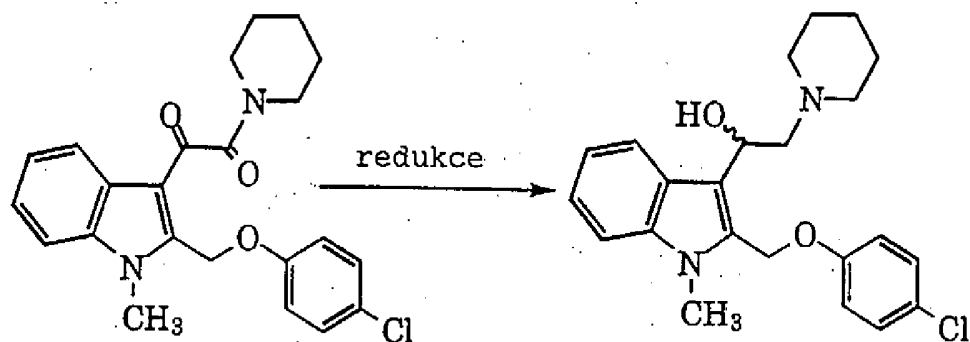
Exaktní hmotnost (M^{+1}) pro $C_{35}H_{48}ClN_4O_2$:

vypočteno: 591,3476,

nalezeno: 591,3476,

Metoda F

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu (příklad 47)



~~Pod argonovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem~~
nadávkuje 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-(piperid-
-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indol (příklad 100) (0,203 g,
0,493 mmol), který je rozpuštěn v suchém tetrahydrofuranu
(2,0 ml). K roztoku se potom přidá lithiualuminiumhydrid
(3,0 ml 1,0-M roztoku v tetrahydrofuranu). Výsledná směs se
potom zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této
teplotě přibližně 4 hodiny. Postup reakce se sleduje
chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti
a přidá se k ní směs tetrahydrofuranu a methanolu v poměru
1:1 (10 ml). K vzniklé směsi se potom přidá 5 ml nasyceného
roztoku Rochelleovy soli. Rozpouštědla se odpaří za sníženého

tlaku.

Odparek se potom rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok Rochelleovy soli. Organická frakce se promyje vodou a roztokem chloridu sodného. Organická frakce se poté vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií, aby se dostalo 0,1112 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 56,9 %.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 398 (M^+).

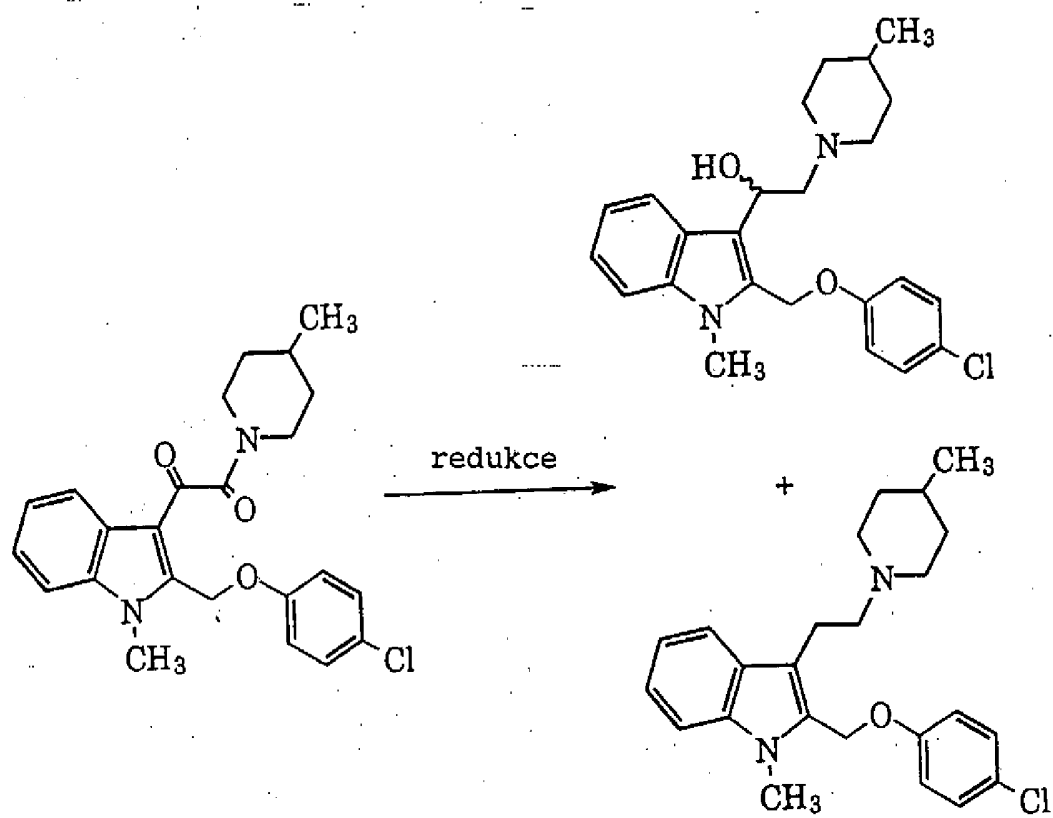
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 69,25, H, 6,82, N, 7,02,

nalezeno: C, 69,51, H, 6,86, N, 6,81.

Metoda G

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(4-methylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu (příklad 48) a 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-methylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu (příklad 33)



Pod dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem nadávkuje 2-[(4-chlorofenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-(piperidin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indol (příklad 100) (0,305 g, 0,824 mmol) a poté se pomalu přidá komplex boranu s tetrahydrofuranem (4,12 ml 1,0-M boranový roztok v tetrahydrofuranu, 4,12 mmol) a výsledná směs se míchá po dobu přibližně 30 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se míchá celkem 1 hodinu a potom se reakce přeruší přidáním methanolu.

K reakční směsí se přidá ethanol, uhličitan sodný a fluorid cesný a výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě přes noc. Reakční směs se potom rozdělí mezi 10% roztok uhličitanu sodného

a methylenchlorid. Vodná frakce se ještě dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

2-[(4-Chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-methylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indol (příklad 33):

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 396 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{24}H_{29}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,62, H, 7,36, N, 7,06,

nalezeno: C, 72,40, H, 7,35, N, 7,25.

2-[(4-Chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(4-methylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indol (příklad 48):

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 412 (M^+).

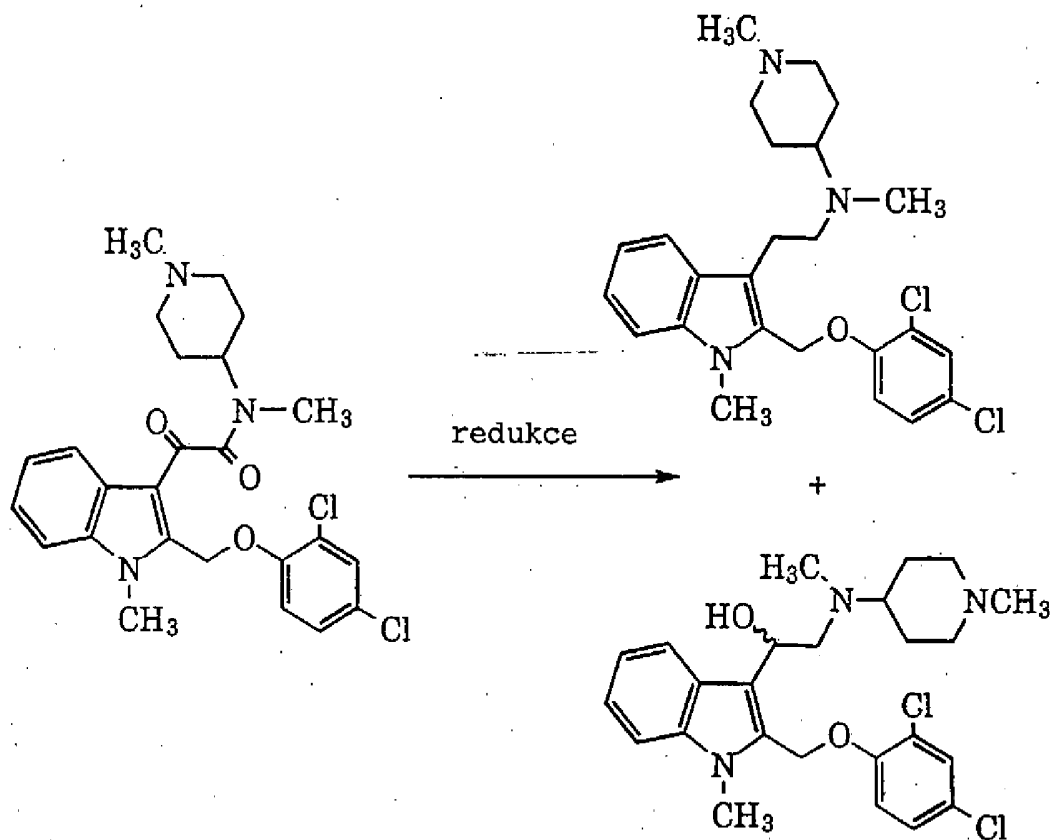
Elementární analýza pro $C_{24}H_{29}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 69,80, H, 7,08, N, 6,78,

nalezeno: C, 70,02, H, 7,13, N, 7,00.

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/ethyl]-1H-indolu (příklad 54) a 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-

-methyl-3-[2-/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/-ethyl]-1H-indolu (příklad 38)



Pod dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem nadávkuje 2-[(2,4-dichlorofenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/-1,2-ethandionyl]-1H-indol (0,3349 g, 0,686 mmol) a potom se baňka umístí na ledové lázni. Poté se do baňky pomalu přidá komplex boranu s tetrahydrofuranem (4,11 ml 1,0-M boranového roztoku v tetrahydrofuranu, 4,11 mmol) a nato se odstaví ledová lázeň. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se míchá přibližně 1 hodinu a potom se k ní přidá 0,33 ml směsi tetrahydrofuranu a methanolu v poměru 1:1. K vzniklé směsi se přidá natriumhydrid (1,74 ml 5,0-N roztoku) a vzniklá směs se přivede k varu pod zpětným

chladičem a udržuje při této teplotě přes noc.

Vodná frakce se potom ještě dvakrát extrahuje tetrahydrofuranem. Organické frakce se spojí, dvakrát promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

2-[(2,4-Dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/ethyl]-1H-indol (příklad 38):

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 459 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 65,21, H, 6,79, N, 9,13,

nalezeno: C, 65,07, H, 6,85, N, 9,06.

2-[(2,4-Dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/ethyl]-1H-indol (příklad 54):

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

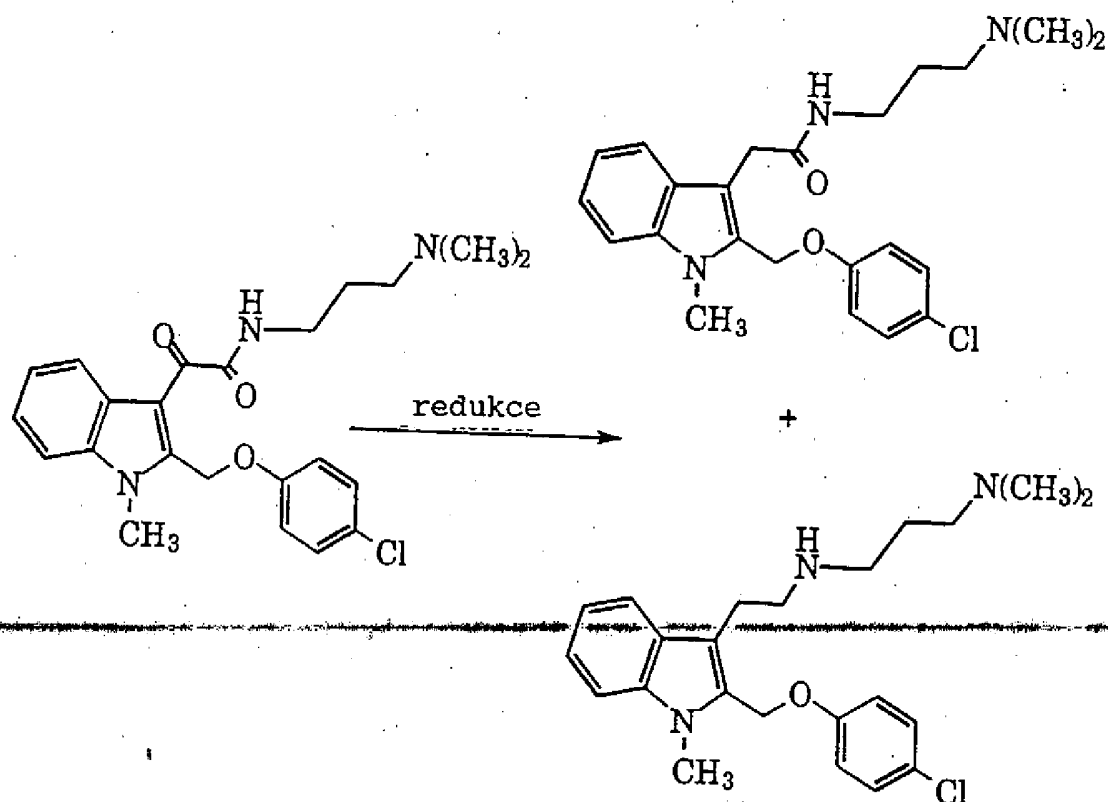
FD MS 475 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 63,02, H, 6,55, N, 8,82,

nalezeno: C, 63,43, H, 6,88, N, 8,92.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/3-(dimethylaminopropyl)amino/ethyl]-1H-indolu (příklad 30)
a 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[/3-(dimethylamino)propylamino/karbonylmethyl]-1H-indolu (příklad 76)



Pod dusíkovou atmosférou se komplex boranu s tetrahydrofuranem (7,42 ml 1,0-M roztoku v tetrahydrofuranu, 7,42 mmol) vneše do baňky s kulatým dnem, obsahující 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indol (0,529 g, 1,24 mmol). Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 1 hodiny. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakce se potom přeruší přidáním roztoku tetrahydrofuranu a methanolu v poměru 1:1.

Rozpouštědla se odpaří a odparek se výjme směsí ethanolu (8 ml), uhličitanu sodného (2,62 g, 24,72 mmol) a fluoridu cesného (2,88 g, 18,94 mmol). Výsledná směs se přivede k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě přes noc.

Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 10% roztok hydrogensíranu sodného. Vodná fáze se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu se dále čistí chromatografií.

2-[(4-Chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/[(3-dimethylaminopropyl)amino/ethyl]-1H-indol (příklad 30):

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 399 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 69,07, H, 7,56, N, 10,51,

nalezeno: C, 69,23, H, 7,79, N, 10,52.

2-[(4-Chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[/3-(dimethylamino)propylamino/karbonyl]methyl]-1H-indol (příklad 76):

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 413 (M^+).

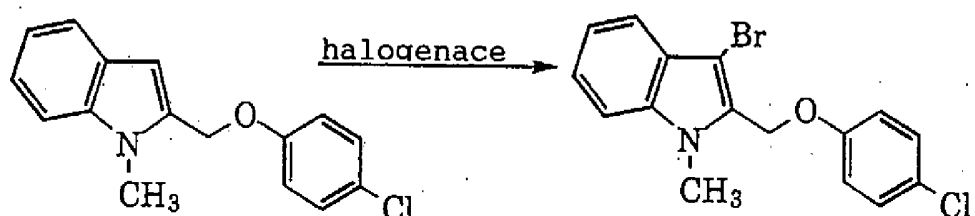
Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 66,74, H, 6,82, N, 10,15,

nalezeno: C, 66,89, H, 6,96, N, 10,11.

Metoda H

Způsob přípravy 3-brom-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indolu



Pod argonovou atmosférou se v baňce s kulatým dnem rozpustí 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indol (5,0 g, 18,40 mmol) v tetrahydrofuranu (46 ml). K tomuto roztoku se přidá N-bromsukcinimid (3,28 g, 18,4 mmol čerstvě rekrystalované dávky), který je rozpustěn v tetrahydrofuranu (46 ml).

Výsledná směs se míchá na ledové lázni po dobu přibližně 3,5 hodiny a po této době se reakční směs vylije na vodu (přibližně 500 ml), ve které je rozpustěn síran sodný (5,0 g).

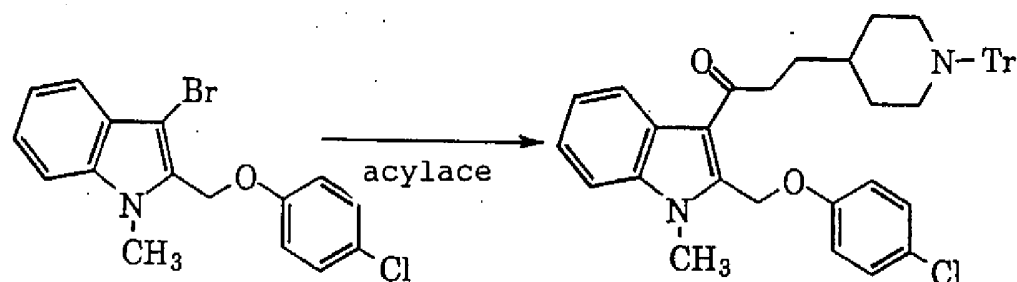
Vodná frakce se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se rekrystaluje z ethylacetátu. Výtěžek odpovídá 5,36 g (83,1

%).

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl]karbonyl-1H-indolu



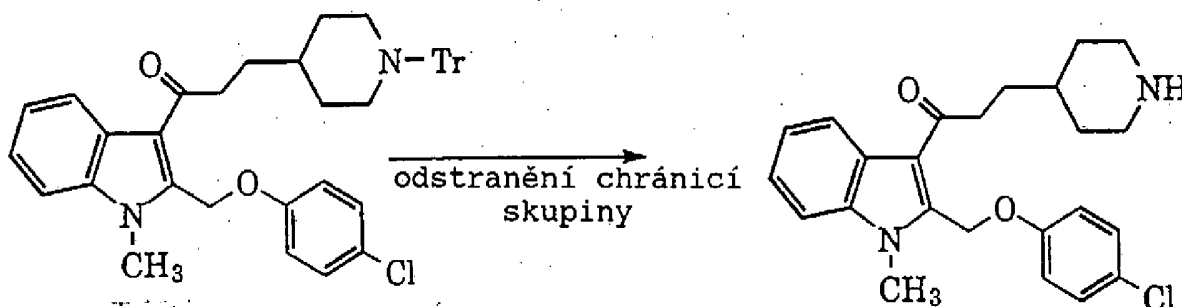
Pod argonovou atmosférou se v baňce s kulatým dnem rozpustí 3-brom-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indol (0,500 g, 1,426 mmol) v tetrahydrofuranu (3,0 ml). Reakční nádoba se potom umístí na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. K tomuto roztoku se přidá roztok terc.-butyllithia (1,68 ml, 2,85 mmol) a Weinrebova amidu, N-methyl-N-methoxy-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl]acetamidu, (0,631 g, 1,426 mol). Výsledná směs se míchá na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu po dobu přibližně 30 minut a potom na lázni methanolu a oxidu uhličitého (suchého ledu) během 30 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se vylíje na nasycený roztok nasycený roztok chloridu amonného. Vodná fáze se třikrát extrahuje methylenchloridem a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií a potom rekrystaluje

z ethylacetátu.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/2-(piperid-4-yl)ethyl/karbonyl]-1H-indolu (příklad 67)



Pod argonovou atmosférou se rozpustí 2-[(4-chlor-fenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl/-karbonyl]-1H-indol (0,2723 g, 0,417 mmol) v methylenchloridu (2,1 ml). K tomuto roztoku se přidá kyselina mravenčí (0,079 ml, 0,096 g, 2,084 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 2,5 hodiny. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 1,0-N roztok hydroxidu sodného. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku, aby se dostala požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 411 (M^{+1}).

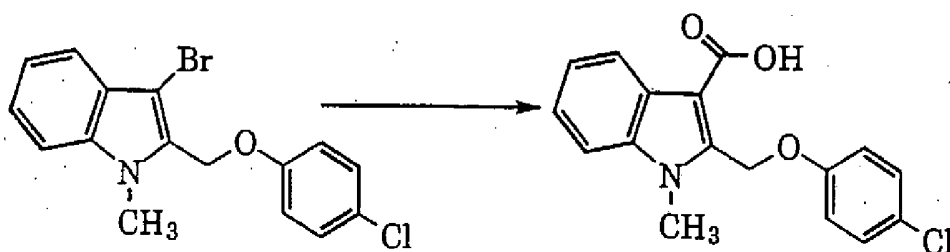
Elementární analýza pro $C_{24}H_{27}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 70,15, H, 6,62, N, 6,82,

nalezeno: C, 69,87, H, 6,54, N, 6,79.

Metoda I

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-karboxy-1H-indolu



Pod argonovou atmosférou se rozpustí 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-karboxy-1H-indol (0,500 g, 1,426 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (14,3 ml). Reakční nádoba se potom umístí na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. K tomuto roztoku se přikape terc.-butyllithium (1,72 ml 1,7-M roztok v pentanu, 2,92 mmol). Výsledná směs se míchá na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu po dobu přibližně 15 minut. Reakční směsí se potom probublává oxid uhličitý po dobu zhruba 10 minut a směs se potom míchá dalších 10 minut. Reakční nádoba se poté umístí na lázni sestávající z methanolu, oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu a reakční směsí se probublává oxid uhličitý dalších 10 minut.

Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se vylije na 100 ml 1,0-N kyseliny chlorovodíkové, ke které bylo přidáno přibližně 50 g oxidu uhličitého (suchého

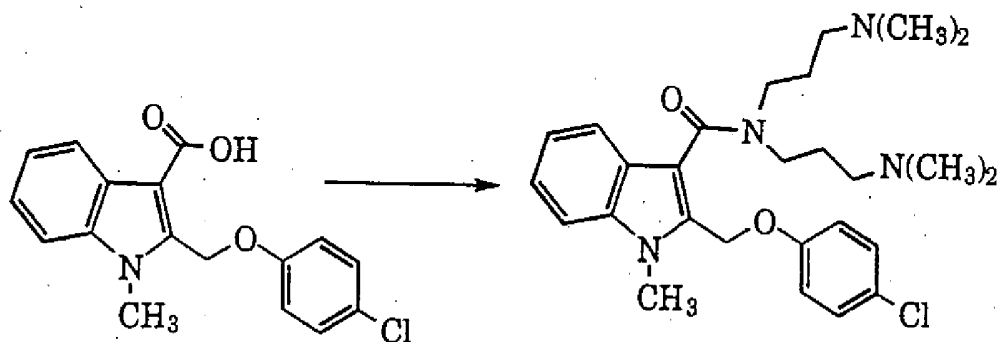
ledu). Výsledná směs se míchá přibližně 30 minut. Tuhé látky se odfiltrují a požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se trituruje methylenchloridem. Výtěžek odpovídá 0,37 g (82 %).

Elementární analýza pro $C_{17}H_{41}ClNO_3$ (%):

vypočteno: C, 64,67, H, 4,47, N, 4,44,

nalezeno: C, 64,84, H, 4,60, N, 4,54.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/N,N-bis(3-dimethylaminopropyl)amino/karbonyl]-1H-indolu (příklad 58)



Pod argonovou atmosférou se rozpustí 2-[(4-chlor-fenoxy)methyl]-1-methyl-3-karboxy-1H-indol (0,100 g, 0,317 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3,2 ml). K tomuto roztoku se přidá N,N-bis(3-dimethylaminopropyl)amin (0,074 ml, 0,0623 g, 0,332 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,091 g, 0,475 mmol) a hydroxybenztriazol (0,0642 g, 0,475 mmol). Výsledná směs se potom zahřívá 6 hodin a nato se míchá za teploty místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se potom rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Vodná frakce se třikrát extrahuje methylenchloridem.

Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

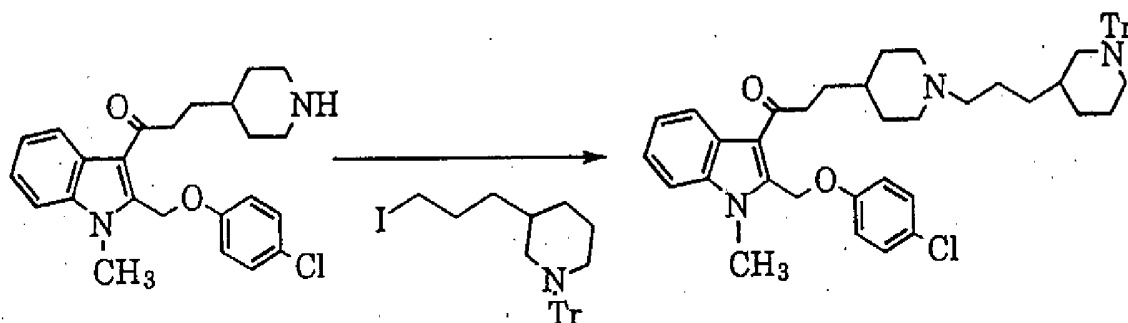
NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 483 (M^{-1}),
FAB MS 485 (M^{+1}).

Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (%):
vypočteno: C, 66,86, H, 7,69, N, 11,55,
nalezeno: C, 66,91, H, 7,54, N, 11,69.

Metoda J

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-
-3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyl/piperid-4-yl]]ethyl]-
karbonyl]-1H-indolu (příklad 69B)



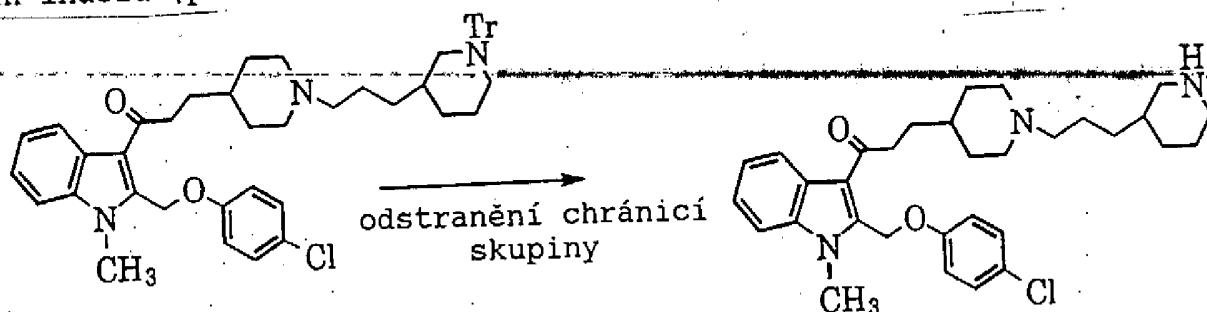
Pod dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem o objemu 10 ml nadávkuje 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-4-yl)ethyl/karbonyl]-1H-indol (0,091 g, 0,222 mmol), 3-(1-tritylpiperid-3-yl)propyljodid (0,110 g,

0,2224 mmol), uhličitan draselný (0,0450 g, 0,3255 mmol) a bezvodý N,N-dimethylformamid (1,5 ml). Výsledná směs se míchá přes noc a potom vylije na ledovou vodu. Tuhé látky se odfiltrují a propláchnou studenou vodou. Tuhé látky se rozpustí v methylenchloridu a potom vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií. Výtěžek odpovídá 0,1166 g (67,3 %).

FD MS 779 (M^{+2}).

Elementární analýza pro $C_{51}H_{56}ClN_3O_2$ (%):
 vypočteno: C, 78,69, H, 7,25, N, 5,40,
 nalezeno: C, 78,92, H, 7,41, N, 5,27.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-
 -/3-(piperid-3-yl)propyl/piperid-4-yl]]ethyl]karbonyl]-
 -1H-indolu (příklad 69C)



Pod dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem vnese 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-
 -tritylpiperid-3-yl)propyl/piperid-4-yl]]ethyl]karbonyl]-
 -1H-indol (0,1006 g, 0,1292 mmol) rozpuštěný v methylen-
 chloridu (0,6 ml). K tomuto roztoku se přidá kyselina
 mravenčí (0,0244 ml, 0,0297 g, 0,646 mmol). Výsledná směs se
 míchá za teploty místnosti několik hodin, při zamezení

přístupu světla. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se rozdělí mezi methylenchlorid a 1,0-N roztok hydroxidu sodného. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 536 (M^{+1}).

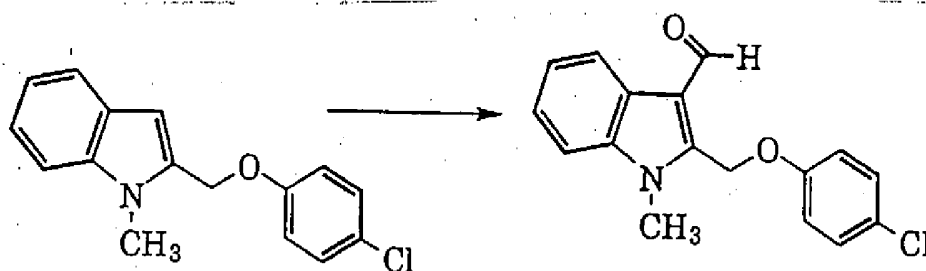
Elementární analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 71,69, H, 7,90, N, 7,84,

nalezeno: C, 71,45, H, 7,85, N, 7,61.

Metoda K

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-formyl-1H-indolu (příklad 236)



Pod dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem nadávkuje bezvodý N,N-dimethylformamid (0,63 ml). Reakční

nádoba se umístí na lázni o teplotě -20°C a poté se pečlivě přidá oxychlorid fosforečný (0,187 ml, 0,310 g, 2,02 mmol). Výsledná směs se míchá na ledové lázni po dobu přibližně 20 minut a poté se do směsi zavede 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indol (0,50 g, 1,84 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3,4 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti přibližně 90 minut. Reakční směs se potom umístí na olejovou lázeň, zahřeje na teplotu 55°C a při této teplotě udržuje přibližně 1 hodinu. Reakční směsi se potom dovolí, aby se ochladila na teplotu místnosti a potom se vylije na vodu. K reakční směsi se přidá 5,0-N roztok hydroxidu sodného (10 ml) a vše se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí a tuhé látky se zachytí filtrací.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

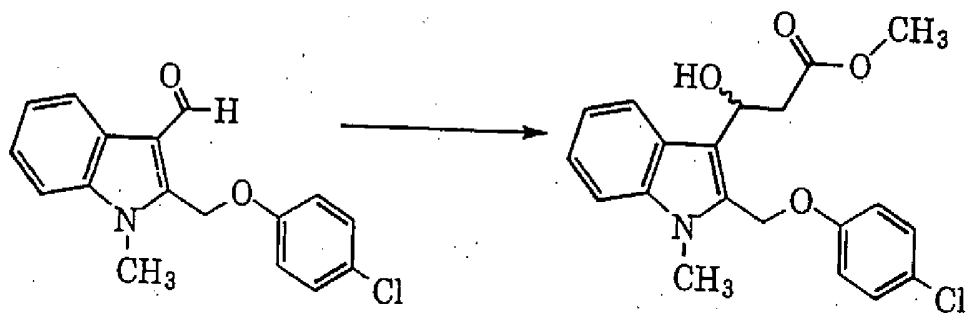
FD MS 299 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (%):

vypočteno: C, 68,12, H, 4,71, N, 4,67,

nalezeno: C, 67,90, H, 4,66, N, 4,76.

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(methoxykarbonyl)ethyl]-1H-indolu (příklad 55)



Pod dusíkovou atmosférou se vnese suchý tetrahydrofuran (6,7 ml) do baňky s kulatým dnem. Do baňky se přidá diisopropylamin (0,196 ml, 0,1417 g, 1,401 mmol) a reakční nádoba se umístí na ledovou lázeň. K této směsi se pomalu přidá n-butyllithium (0,88 ml 1,6-M roztoku v hexanech, 1,401 mmol) a výsledná směs se míchá na ledové lázni přibližně 15 minut. Reakční směs se umístí na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu, přidá se methylacetát a reakční směs se míchá 15 minut na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. Výchozí aldehyd se přidá v celkovém množství 7,0 ml tetrahydrofuranu a vše se míchá na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu po dobu 1 hodiny a potom se přenese na ledovou lázeň na přibližně 30 minut. Reakční směs se vylije na roztok chloridu amonného (32 g ve 100 ml vody). Vodná frakce se extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu. IČ je také v souladu s navrženou strukturou této sloučeniny.

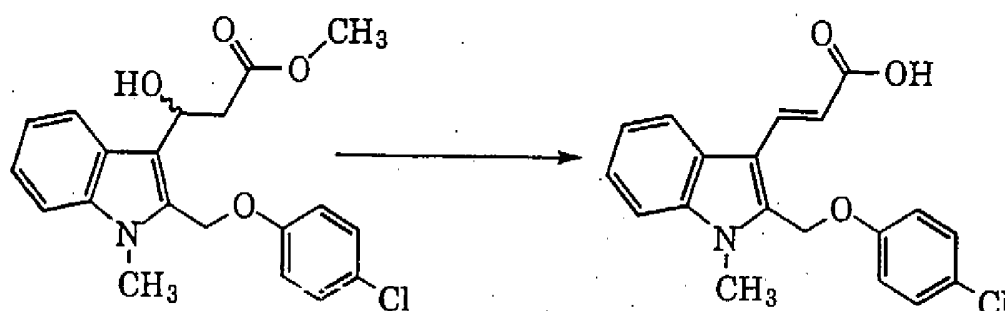
FD MS 373 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (%):

vypočteno: C, 64,26, H, 5,39, N, 3,75,

nalezeno: C, 64,55, H, 5,23, N, 3,79.

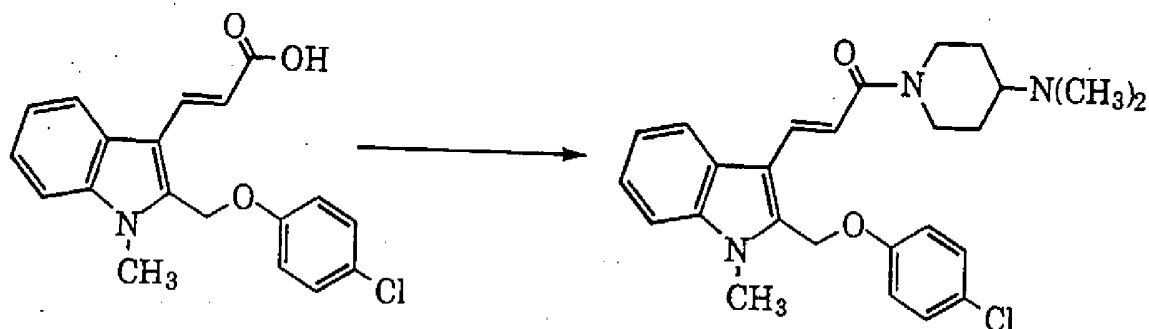
Způsob přípravy kyseliny 3-[2-/(4-chlorfenoxy)methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]prop-2-enové



Pod dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem nadávkuje 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(methoxykarbonyl)ethyl]-1H-indol (příklad 55) (0,149 g, 0,398 mmol) a suchý tetrahydrofuran (6,11 ml). K tomuto roztok se přidá 2,0-N vodný roztok hydroxidu lithného (1,22 ml) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti během přibližně 2 hodin. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se trituruje diethyletherem.

Analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-[4-(dimethylamino)piperid-1-yl/karbonyl]ethenyl]-1H-indolu (příklad 44)



Pod a dusíkovou atmosférou se dimethylaminopiperidin rozpustí v methylenchloridu (3,0 ml). K tomuto roztoku se přidá kyselina 3-[2-/(4-chlorfenoxy)methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]prop-2-enová (0,050 g, 0,1462 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,0356 g, 0,278 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti přes noc.

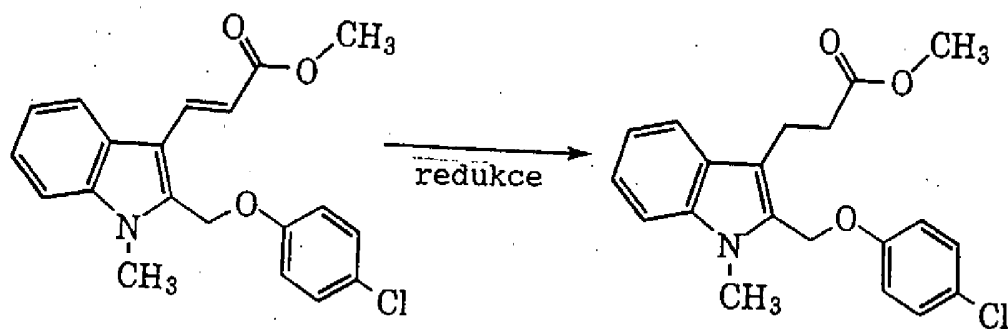
Reakční směs se rozdělí mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a methylenchlorid. Vodná frakce se zalkalizuje 1,0-N roztokem hydroxidu sodného a dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, promyjí 1,0-N kyselinou chlorovodíkovou, potom roztokem chloridu sodného a nato vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$:
 vypočteno: 452,2105,
 nalezeno: 452,2099.

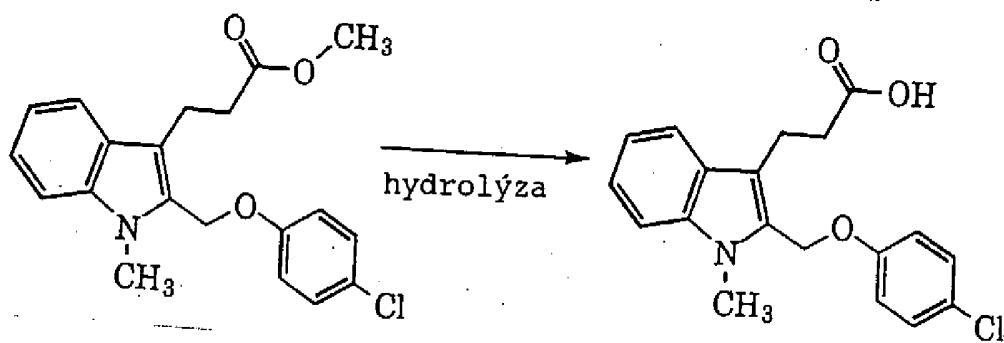
Metoda L

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(methoxykarbonyl)ethyl]-1H-indolu



Do baňky s kulatým dnem se nadávkuje 10% palladium na aktivním uhlí (0,150 g), N,N-dimethylformamid (20 ml) a 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(methoxykarbonyl)ethenyl]-1H-indol (1,44 g, 4,22 mmol). Reakční nádoba se potom umístí pod vodíkovou atmosféru na dobu 2 hodin. Reakční směs se potom vede přes vrstvu CELITETM (rozsívková zemina) a nato rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, promyje vodu, potom roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií.

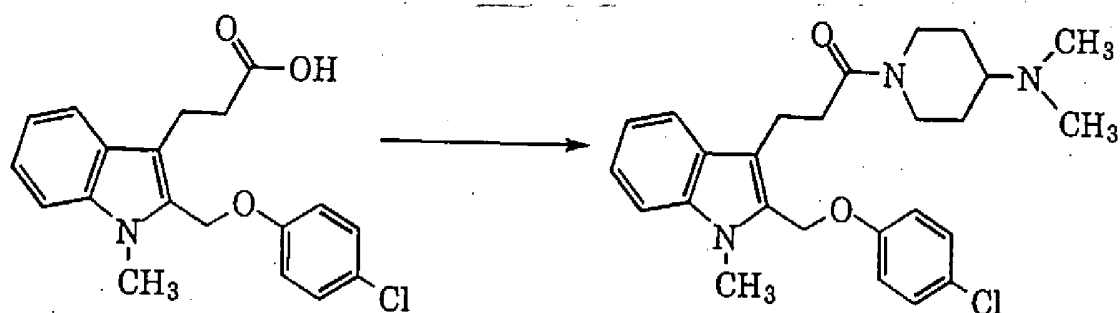
Způsob přípravy kyseliny 3-[2-/(4-chlorfenoxy)methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanové



Pod a dusíkovou atmosférou se v baňce s kulatým dnem rozpustí 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(methoxykarbonyl)ethyl]-1H-indol (0,275 g, 0,771 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (8 ml). K tomuto roztoku se přidá 2,0-N roztok hydroxidu lithného (4,0 ml). Reakční směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a 5% kyselinu citrónovou. Vodná frakce se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a dostane se na požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu. Výtěžek odpovídá 0,2984 g (více než 99 %).

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-[4-(dimethylamino)piperid-1-ylkarbonyl]ethyl]-1H-indolu (příklad 43)



Pod dusíkovou atmosférou se rozpustí kyselina 3-[2-((4-chlorfenoxy)methyl)-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanová (0,286 g, 0,832 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (6 ml). K tomuto roztoku se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol (0,141 g, 0,874 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 2 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se potom zahřeje na teplotu 65 °C a při této teplotě udržuje po dobu přibližně 35 minut. K této reakční směsi se přidá dimethylaminopiperidin (0,112 g, 0,874 mmol), rozpuštěného v tetrahydrofuranu (přibližně 3,6 ml). Tato směs se míchá za teploty místnosti přes noc.

Reakční směs se potom zahřeje na teplotu 60 °C a udržuje při této teplotě přibližně 30 minut. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Vodná frakce se znovu extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, dvakrát promyjí vodou, potom roztokem chloridu sodného a nato se vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu. IČ je rovněž v souladu s navrženou strukturou této sloučeniny.

FD MS 453 (M+)

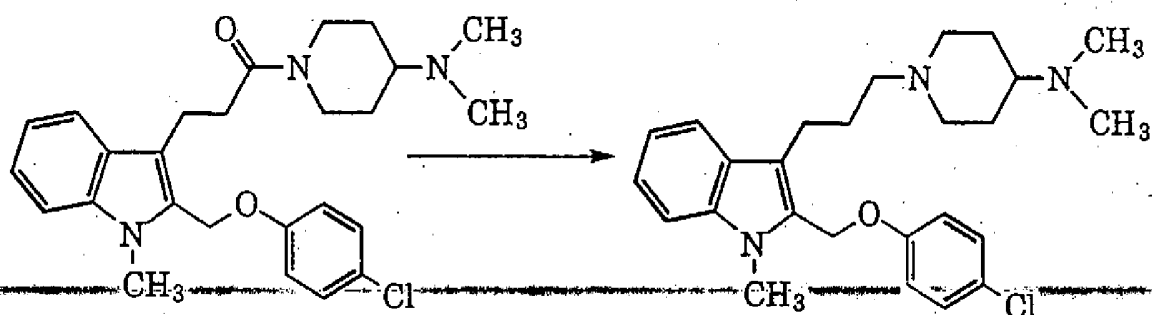
Elementární analýza pro $C_{26}H_{32}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 68,78, H, 7,10, N, 9,26,

nalezeno: C, 68,74, H, 7,04, N, 9,38.

Metoda M

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[3-/4-
-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl/propyl]-1H-indolu (příklad
41)



Pod a dusíkovou atmosférou se do baňky s kulatým dnem nadávkuje 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-(dimethylamino)piperid-1-yl/karbonyl]ethyl]-1H-indol (0,194 g, 0,428 mmol). Baňka se potom umístí na ledové lázni a vnese se komplex boranu s tetrahydrofuranem (1,71 ml 1,0-M roztoku v tetrahydrofuranu, 1,71 mmol). Reakční směs se potom odstraní z ledové lázně a míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 90 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. K reakční směsi se přidá směs (celkem 0,20 ml) tetrahydrofuranu a methanolu v poměru 1:1 a poté se přidá 5,0-N roztok hydroxidu sodného (2,0 ml).

Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem přes noc. Rozpouštědla se odpaří a odparek se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Organická frakce se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB MS 440 (M^{+1}).

IČ je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

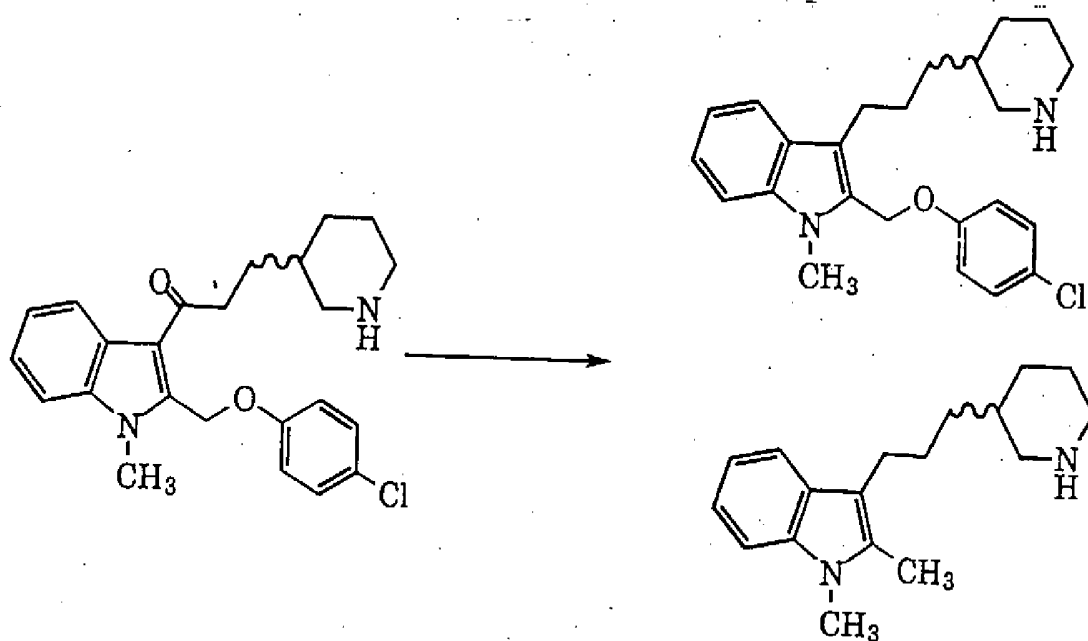
Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 70,97, H, 7,79, N, 9,55,

nalezeno: C, 70,73, H, 7,65, N, 9,44.

Metoda N

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[3-(piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu (příklad 42) a 1,2-di-methyl-3-[3-(piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu (příklad 237)

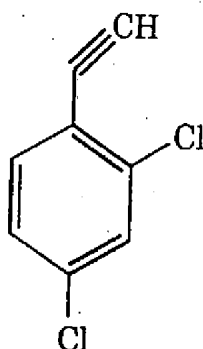


Pod dusíkovou atmosférou se rozpustí 2-[(4-chlor-fenoxy)methyl]-1-methyl-3-[3-(piperid-3-yl)propanoyl]-1H-indol (0,0737 g, 0,1793 mmol) v dioxanu (1,8 ml) a k rozto-ku se přidá komplex boranu s dimethylsulfidem (0,108 ml, 1,07 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. K reakční směsi se přidá směs (0,3 ml) tetrahydrofuranu a vody v poměru 1:1, stejně jako 5,0-N roztok hydroxidu sodného (1,5 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu 85 °C a udržuje při této teplotě přes noc a potom se teplota krátce zvýší na 225 °C.

Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a 1,0-N roztok hydroxidu sodného. Organická frakce se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu se dále čistí chromatografií.

Dosažené analytické hodnoty jsou v souladu s navrženou strukturou sloučenin pojmenovaných v nadpisu (viz příklady 42 a 237 uvedené výše).

Způsob přípravy 2,4-dichlor-1-ethynylbenzenu



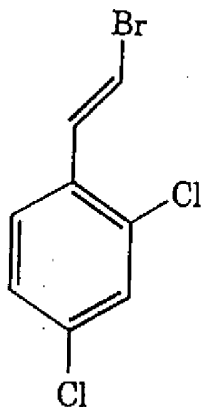
V baňce s kulatým dnem o objemu 500 ml se smíchá 2,4-dichlorjodbenzen (3 ml, 22,1 mmol), triethylamin (6,16 ml, 44,2 mmol) a (trimethylsilyl)acetylen (3,12 ml, 22,1 mmol) v acetonitrilu (6,16 ml, 44,2 mmol) pod dusíkovou atmosférou. Směsí se probublává plynný dusík po dobu 10 minut. K této směsi se přidá bis(trifenylfosfin)palladium(II) chlorid (775 mg, 1,10 mmol) a jodid měďný (105 mg, 0,552 mmol) a výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří, čímž zbude olejovitá látka.

Odparek se rozpustí v methanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (150 ml) a poté se přidá uhličitan draselný (30,54 g, 0,221 mol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 19 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a ethylacetát. Vodná frakce se zpětně

třikrát extrahuje ethylacetátem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a poskytnou 2,6 g požadované sloučeniny pojmenované v nadpisu.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 2,4-dichlor-1-(2-bromethen-1-yl)benzenu

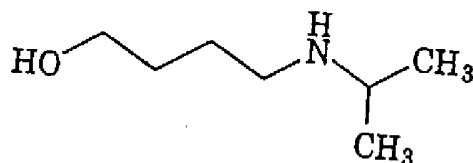


V baňce s kulatým dnem o objemu 100 ml se komplex boranu s tetrahydrofuranem (4,82 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 4,82 mmol) ochladí na teplotu 0 °C pod dusíkovou atmosférou. K tomuto komplexu se přikape 2-methylprop-2-en (1,02 ml, 9,65 mmol) a směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Reakční směs se zředí směsí hexamethylfosforamidu (5 ml), tetrahydrofuranu (5 ml), bromidu měďnatého (2,15 g, 9,65 mmol) a octanu měďnatého (3,85 g, 19,3 mmol) a poté se přidá voda (86 µl, 4,82 mol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 6 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se zředí roztokem chloridu sodného a třikrát extrahuje diethyletherem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého

tlaku. Odparek se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 426 mg.

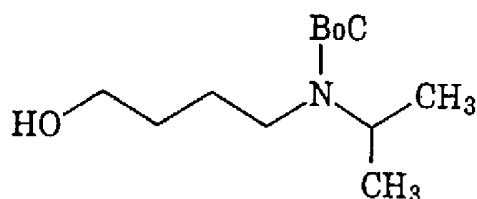
NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 4-hydroxy-N-isopropylbutylaminu



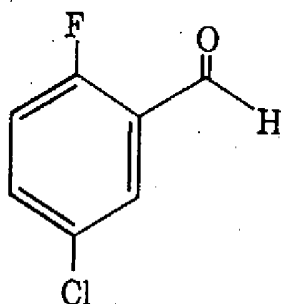
K roztoku 4-aminobutanolu (2,0 mg, 22,4 mmol) ve 110 ml dichlorethanu se přidá aceton (3,3 ml, 44,8 mmol), kyselina octová (5 ekvivalentů) a natriumacetoxyborhydrid (11,9 g, 56,09 mmol). Zakalená směs se míchá za teploty místnosti přibližně 18 hodin. Reakce se potom přeruší přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. K reakční směsi se přidá 1-M roztok hydroxidu sodného a upravě hodnoty pH na přibližně 10. Vodná vrstva se extrahuje směsí isopropylalkoholu a methylenchloridu v poměru 1:3. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným, filtrují a odpaří. Požadovaný meziproduct se dále čistí destilací z baňky do baňky, aby se dostalo 1,4 g čistého oleje. Pokud je to žádoucí, další zvýšení výtěžku se může dosáhnout extrakcí vodné frakce směsí toluenu s butanolem v poměru 3:1.

Způsob přípravy N-(terc.-butoxykarbonyl)-4-hydroxy-N-isopropylbutylaminu



Roztok 4-hydroxy-N-isopropylbutylaminu (3,0 g, 22,8 mmol) v směsi dioxanu, vody a 1-N roztoku hydroxidu sodného v objemu 91 ml:28 ml:28 ml se zpracuje s di(terc.-butoxy-karbonyl)etherem (4,98 g, 22,8 mmol). Zakalená reakční směs se míchá po dobu 5 hodin. Reakční směs se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší, filtruje a odpaří. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Tak se dostane 2,6 g sloučeniny, kterou tvoří bezbarvý olej. Výtěžek odpovídá 49 %.

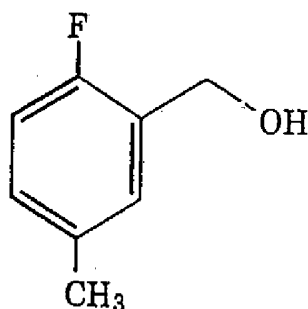
Způsob přípravy 2-fluor-5-chlorbenzaldehydu



Lithiumdiisopropylamid se připraví smícháním diisopropylaminu (5,79 ml, 41,3 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml). Výsledná směs se ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s n-butyllithiem takovým způsobem, že teplota nevystoupí nad 64°C . Suspenze se míchá po dobu 45 minut, potom se ke zbytku přidá tetrahydrofuran (70 ml) a poté se přikape další 4-chlorfenylfluorid (4,0 ml, 37,6 mmol). Po 45 minutách se

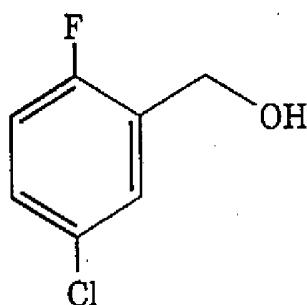
přidá, rovněž přikapáváním, N,N-dimethylformamid. Výsledná reakční směs se míchá dalších 10 minut a potom se reakce přeruší přidáním kyseliny octové (6 ml) a nato se přidá voda (100 ml). Studená směs se přenese do dělicí nálevky a dvakrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a filtrují. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí velmi rychlou chromatografií. Tak se dostanou 4,00 g sloučeniny jako bílé tuhé látky, která má teplotu tání 41 až 43 °C.

Způsob přípravy 2-fluor-5-methylbenzylalkoholu



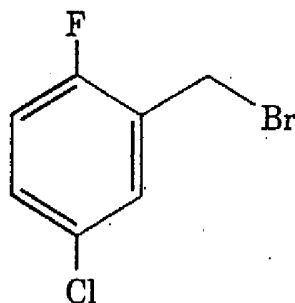
Roztok 2-fluor-5-methylbenzaldehydu (1,80 g, 12,3 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a methanolu v poměru 1:1 (82 ml celkem) se za teploty 0 °C zpracuje s natriumborhydridem (0,93 g, 24,6 mmol). Reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a míchá přibližně 3 hodiny. Reakce se přeruší přidáním vody, přenese do dělicí nálevky a extrahuje methylenchloridem. Organická frakce se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Tak se odstane 1,3 g sloučeniny jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 76 %.

Způsob přípravy 2-fluor-5-chlorbenzylalkoholu



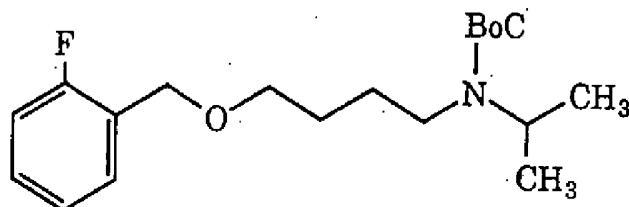
Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se připraví v podstatě jako 2-fluor-5-methylbenzylalkohol, jak je popsáno výše, s tím rozdílem, že se použije ekvimolárního množství 2-fluor-5-chlorbenzaldehydu na místo 2-fluor-5-methylbenzaldehydu, který se použil ve zmíněné přípravě. Výtěžek odpovídá 2,16 g (86%). Sloučeninu tvoří čirý olej.

Způsob přípravy 2-fluor-5-chlorbenzylbromidu



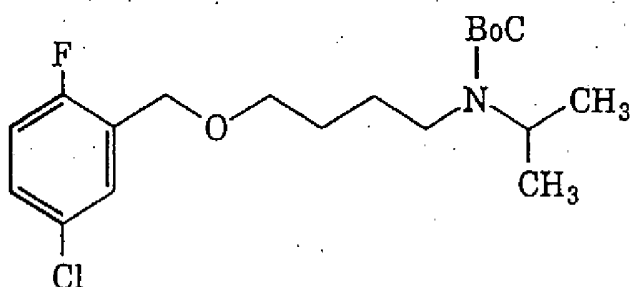
Roztok 2-fluor-5-chlorbenzylalkoholu (1,28 g, 7,97 mmol) v diethyletheru (26 ml) se zpracuje s trifenyfosfinem (2,72 g, 10,36 mmol) a potom s bromidem uhličitým (3,44 g, 10,36 mmol). Výsledná suspenze se míchá po dobu 3,5 hodiny, potom filtruje a promyje diethyletherem. Filtrát se odpaří a potom vede vrstvou oxidu křemičitého (silika), k odstranění trifenyfosfátu. Odparek se potom čistí kapalinovou chromatografií. Tak se dostanou 2,0 g připravované sloučeniny ve formě čirého oleje.

Způsob přípravy 4-(2-fluorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylaminu



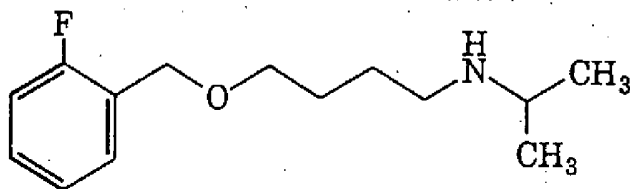
Roztok N-(terc.-butoxykarbonyl)-4-hydroxy-N-isopropylbutylaminu (539 mg, 2,33 mmol) v tetrahydrofuran (11 ml) se za teploty -40°C zpracuje s terc.-butoxidem draselným (2,54 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 2,54 mmol). Po 40 minutách se suspenze ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s roztokem 2-fluorbenzylbromidu (400 mg, 2,12 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml). Reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu přibližně 5 hodin. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří. Surový olej se čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 555 mg meziprojektu pojmenovaného v nadpisu jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 77 %.

Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-chlorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylaminu



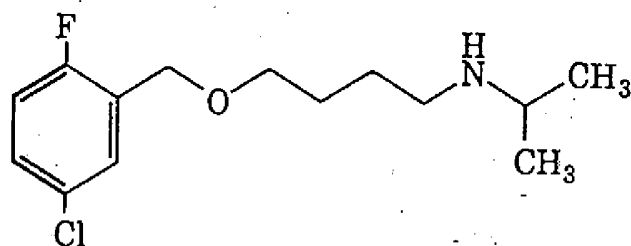
Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se připraví v podstatě jak je popsáno výše pro 4-(2-fluorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylamin, s tím rozdílem, že se použije ekvimolárního množství 2-fluor-5-chlorbenzylbromidu na místo 2-fluorbenzylbromidu, který se použil ve zmíněné přípravě. Výtěžek odpovídá 237 mg (35%).

Způsob přípravy 4-(2-fluorbenzyloxy)-N-(isopropyl)butylaminu



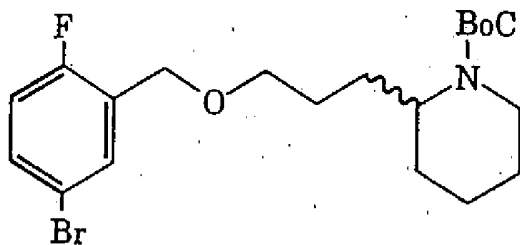
Požadovaný meziprodukt se připraví z 4-(2-fluorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylaminu tím, že se zbavení chránicí skupiny za použití normalizovaného technického postupu. 4-(2-Fluorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylamin se smíchá se směsí methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v poměru 4:1. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Způsob přípravy 4-(5-chlor-2-fluorbenzyloxy)-N-(isopropyl)-butylaminu



Požadovaný meziprodukt se připraví v podstatě jak je popsáno pro 4-(2-fluorbenzyloxy)-N-(isopropyl)butylamin výše s tím rozdílem, že se použije ekvimolárního množství 4-(5-chlor-2-fluorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylaminu místo 4-(2-fluorbenzyloxy)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(isopropyl)butylaminu, který se použil ve zmíněné přípravě. Výtěžek odpovídá 138 mg (98 %).

Způsob přípravy 3-(5-brom-2-fluorbenzyloxy)-1-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-2-yl]propanu



3-[1-(terc.-Butoxykarbonyl)piperid-2-yl]propanol (800 mg, 3,29 mmol) se uvede do styku s tetrahydrofuranem (17 ml), ochlazeným na teplotu -40°C , a zpracuje s terc.-butoxidem draselným (3,62 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 3,62 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty -40°C po dobu přibližně 35 minut a potom se ochladí na teplotu -78°C . K této směsi se poté přidá 5-brom-2-fluorbenzylbromid (881 mg, 3,29 mmol), jako roztok v tetrahydrofuranu (5 ml). Výsledná žlutá reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu 0°C

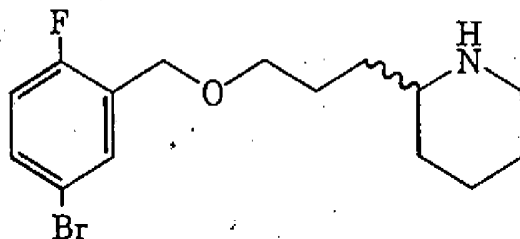
a míchá přibližně 4 hodiny. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného a roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Surový olej se čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Tak se dostane 707 mg meziproduktu pojmenovaného v nadpisu jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 50 %.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{29}BrFNO_3$ (%):

vypočteno: C, 55,82, H, 6,79, N, 3,25,

nalezeno: C, 55,54, H, 6,88, N, 3,34.

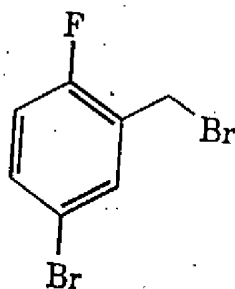
Způsob přípravy 3-(5-brom-2-fluorbenzyloxy)-1-(piperid-2-yl)propanu



3-(5-Brom-2-fluorbenzyloxy)-1-[1-(terc.-butoxy-karbonyl)piperid-2-yl]propan (590 mg, 1,37 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (11 ml), ochlazeném na teplotu 0 °C, a zpracuje s kyselinou trifluoroctovou (3 ml). Reakční směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 20 minut, potom zahřeje na teplotu místnosti a míchá dalších 10 minut. Reakční směs se zředí methylenchloridem a reakce se potom přeruší přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Hodnota pH se upraví na 10 pomocí 1-N roztoku hydroxidu sodného. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným, filtrují a odpaří. Tak se dostane 420 mg sloučeniny. Výtěžek odpovídá 93 %.

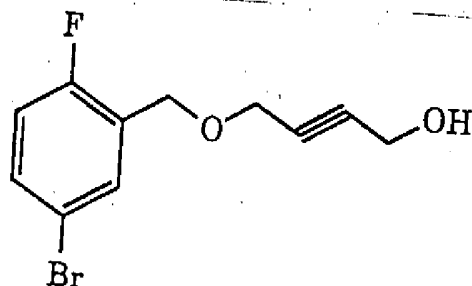
Výsledný meziprodukt se použije bez dalšího čištění.

Způsob přípravy 2-fluor-5-brombenzylbromidu



Roztok 2-fluor-5-brombenzylalkoholu (20,0 g, 97,5 mmol) v diethyletheru (325 ml) se zpracuje s trifenylfosfinem (33,3 g, 127 mmol) a potom bromidem uhličitým (42,1 g, 127 mmol). Směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 4 hodin. Sraženina se oddělí a promyje diethyletherem. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí destilací z baňky do baňky (teplota 150 °C, 665 kPa, vakuum vodní vývěvy). Dostane se 24,36 g připravované sloučeniny jako bílé tuhé látky o nízké teplotě tání. Výtěžek odpovídá 93 %.

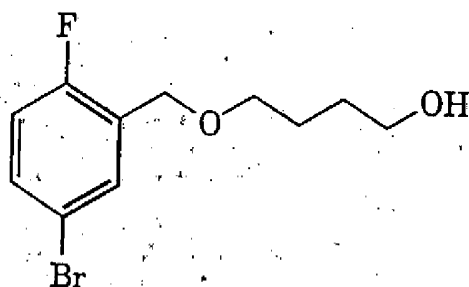
Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylalkoholu



Roztok 2-fluor-5-brombenzylbromidu (15,6 g, 58,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (290 ml) se přidá během 35 minut ke

směsi 1,4-dihydroxy-2-butinu (20,0 g, 232 mmol) a natriumhydridu (15,6 g 60% roztoku, 58,1 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4,5 hodiny. Reakce se přeruší přidáním 100 ml roztoku obsahujícího roztok chloridu sodného, vodu a 1-M roztok uhličitanu draselného v poměru 1:1:1. Vodná frakce se třikrát extrahuje methylenchloridem (vždy 300 ml). Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí chromatografií. Tak se dostane 8,90 g požadované sloučeniny. Výtěžek odpovídá 56 %.

Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butanolu



Roztok 1,4-dihydroxybutanu (4,0 ml, 45,13 mmol) v N,N-dimethylformamidu (62 ml) se zpracuje s natriumhydridem (1,98 g 60% roztoku, 49,63 mmol) a míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 50 minut. Výsledná směs se ochladí na teplotu 0 °C a zpracuje s 2-fluor-5-brombenzylbromidem (3,0 g, 11,28 mmol). Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Reakce se přeruší přidáním vody. Vodná frakce se extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 1,8 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 58 %.

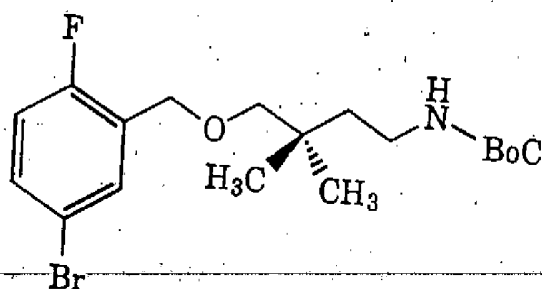
$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm.}$

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrFO}_2$ (%):

vypočteno: C, 47,67, H, 5,09, Br, 28,83,

nalezeno: C, 47,37, H, 5,15, Br, 28,55.

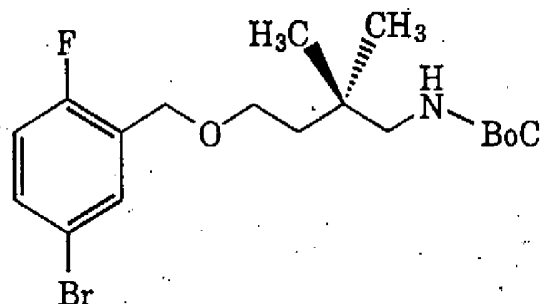
Způsob přípravy N-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-3,3-dimethylbutylaminu



Mícháný roztok 4-(terc.-butoxykarbonylamino)-2,2-dimethylbutan-1-olu (1,5 g, 6,90 mmol) v tetrahydrofuranu (49 ml) se při teplotě -45°C zpracuje s terc.-butoxidem draselným (7,59 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 7,59 mmol). Anion se míchá za teploty -45°C po dobu 30 minut a poté se ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s tetrahydrofuranovým roztokem 2-fluor-5-brombenzylbromidu (1,85 g, 6,90 mmol). Výsledná žlutá směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu přibližně 18 hodin. Zakalená reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného. Organická frakce se vysuší síranem sodným, filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí preparativní vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 1,45 g meziproductu pojmenovaného v nadpisu jako bezbarvého oleje. Výtěžek odpovídá 52 %.

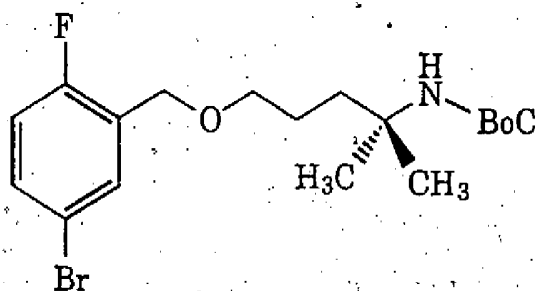
Způsob přípravy N-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-5-brom-

benzyloxy)-2,2-dimethylbutylaminu



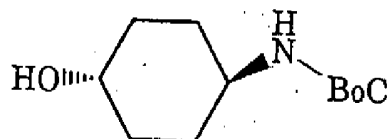
Míchaný roztok 4-(terc.-butoxykarbonylamino)-3,3-dimethylbutan-1-olu (1,0 g, 4,60 mmol) v tetrahydrofuranu (33 ml) se za teploty -45°C zpracuje s terc.-butoxidem draselným (5,06 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 5,06 mmol). Anion se míchá za teploty -45°C po dobu 30 minut a poté se ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s tetrahydrofuranovým roztokem 2-fluor-5-brombenzylbromidu (1,23 g, 4,60 mmol). Výsledná žlutá směs se pomalu ohřeje na teplotu 0°C a míchá po dobu přibližně 4 hodin. Zakalená reakční směs se zředí methylenchloridem (100 ml) a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného. Organická frakce se vysuší síranem sodným, filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí preparativní vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 1,38 g meziproductu pojmenovaného v nadpisu jako bezbarvého oleje. Výtěžek odpovídá 74 %.

Způsob přípravy 2-[(terc.-butoxykarbonyl)amino]-5-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-2-methylpentanu



Mícháný roztok 4-(terc.-butoxykarbonylamino)-4,4-dimethylbutan-1-olu (1,11 g, 5,11 mmol) v tetrahydrofuranu (49 ml) se při teplotě -45°C zpracuje s terc.-butoxidem draselným (5,62 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 5,62 mmol). Anion se míchá za teploty -45°C po dobu 30 minut a poté se ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s tetrahydrofuranovým roztokem 2-fluor-5-brombenzylbromidu (1,23 g, 4,60 mmol). Výsledná žlutá směs se pomalu ohřeje na teplotu 0°C a míchá po dobu přibližně 4 hodin. Reakční směs se zředí methylenchloridem (100 ml) a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného (20 ml). Organická frakce se vysuší síranem sodným, filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí preparativní vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 1,53 g meziprojektu pojmenovaného v nadpisu jako bezbarvého oleje. Výtěžek odpovídá 74 %.

Způsob přípravy trans-4-(terc.-butoxykarbonylamino)cyklohexanolu



K roztoku trans-4-aminocyklohexanolu (5,00 g, 33,0

mmol) v dioxanu (132 ml), vodě (41 ml) a 1-N roztoku hydroxidu sodného (41 ml) se přidá terc.-butoxykarbonyl-anhydrid (14,4 g, 66 mmol). Zakalený roztok se míchá přes noc. Reakční směs se okyselí na hodnotu pH 3,0 tuhým hydrogensíranem sodným. Reakční směs se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se rekrystaluje ze směsi hexanů a ethylacetátu. Tak se dostane 6,5 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek odpovídá 92 %.

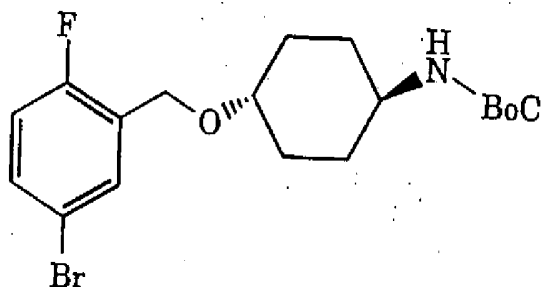
MS 216,24.

Elementární analýza pro $C_{11}H_{21}NO_3$ (%):

vypočteno: C, 61,37, H, 9,83, N, 6,50,

nalezeno: C, 61,16, H, 9,54, N, 6,39.

Způsob přípravy trans-[4-(butoxykarbonylamino)-1-(2-fluor-5-brombenzyloxy)]cyklohexanu

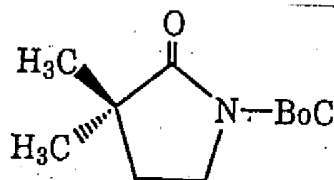


Roztok trans-[4-(butoxykarbonylamino)]cyklohexanolu (550 mg, 2,32 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (16,6 ml) se ochladí na teplotu -40°C a se zpracuje s terc.-butoxidem draselným (2,55 ml, 1-M v tetrahydrofuranu, 2,55 mmol). Zakalená žlutá reakční směs se míchá po dobu 30 minut a poté se ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s 2-fluor-5-brom-

benzylbromidem (622 mg, 2,32 mmol). Výsledná žlutá směs se postupně zahřeje na teplotu 0 °C a míchá po dobu přibližně 2 hodin. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 558 mg požadovaného meziproductu pojmenovaného v nadpisu jako bílého oleje. Výtěžek odpovídá 62 %.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{25}BrFNO_3$ (%):
vypočteno: C, 53,74, H, 6,26, N, 3,48,
nalezeno: C, 53,87, H, 6,16, N, 3,11.

Způsob přípravy 3,3-dimethyl-1-(terc.-butoxykarbonyl)-pyrrolidin-2-onu

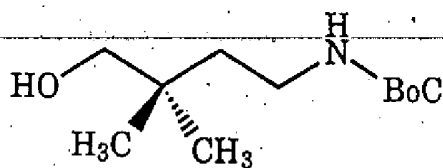


Požadovaný meziproduct se připraví v podstatě jak popsal F. Scheinmann a A. V. Stachulski v Journal of Chemical Research, 1993, 414 (1993). Roztok 3-methyl-1-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-onu (8,63 g, 43,3 mmol) v tetrahydrofuranu (48 ml) se ochladí na teplotu -78 °C. Ochlazený roztok se zpracuje s $NaN[Si(CH_3)_2]_2$ (56,3 ml, 56,3 mmol) a míchá přibližně 50 minut před tím, než se reakce přeruší přidáním methyljodidu (8,1 ml, 130 mmol). Reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje přibližně 1 hodinu. Reakční směs se zředí ethylacetátem (100 ml) a promyje fosfátovým pufrem o hodnotě pH 7,0 (40 ml),

vodou (40 ml) a roztokem chloridu sodného (40 ml). Organická frakce se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Sraženina se zachytí a dále čistí velmi rychlou chromatografií. Tak se dostane 8,49 g meziproduktu pojmenovaného v nadpisu jako polotuhé látky. Výtěžek odpovídá 92 %.

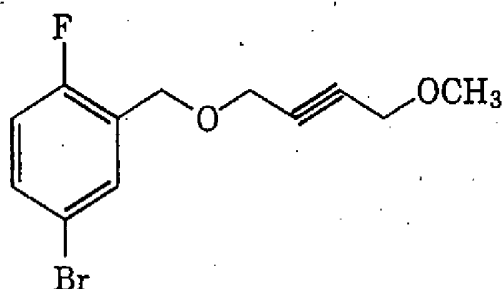
NMR je v souladu se strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 4-(terc.-butoxykarbonylamino)-2,2-dimethylbutanolu



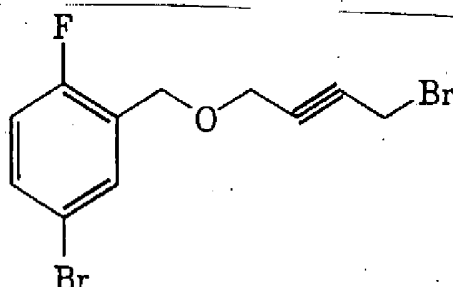
Roztok 3,3-dimethyl-1-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-onu (3,35 g, 15,7 mmol) v absolutním ethanolu se pod dusíkovou atmosférou zpracuje s natriumborhydridem (1,79 g, 47,1 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 24 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetátu a promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná frakce se dvakrát zpětně extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se dále čistí chromatografií. Tak se dostane 3,17 g meziproduktu pojmenovaného v nadpisu jako čirého oleje, která má teplotu tání 75,5 až 76,5 °C. Výtěžek odpovídá 93 %.

Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-1-methoxybut-2-inu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylalkoholu (1,07 g, 3,92 mmol) v tetrahydrofuranu (26 ml) se ochladí na teplotu -40°C a potom se zpracuje s terc.-butoxidem drasel-ným (4,31 ml 1-M roztoku v tetrahydrofuranu, 4,31 mmol). Výsledný tmavo oranžový roztok se míchá po dobu 30 minut, ochladí na teplotu -78°C a zpracuje s methyljodidem (0,49 ml, 7,84 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu 0°C a míchá po dobu 90 minut. Reakční směs se potom rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a roz-pouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný mezipro-dukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 790 mg sloučeniny ve formě čirého oleje. Výtěžek odpovídá 70 %.

Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylbromidu

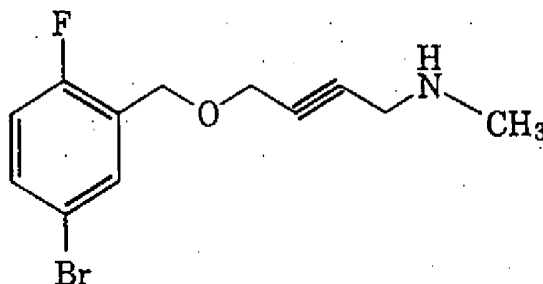


Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylalkoholu

(8,9 g, 32,6 mmol) v diethyletheru (109 ml) se zpracuje s trifenylfosfinem (11,1 g, 42,4 mmol) a bromidem uhličitým (14,1 g, 42,4 mmol). Zakalený roztok se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 14 hodin. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se čistí z filtrátu velmi rychlou chromatografií. Získá se 9,83 g sloučeniny ve formě čirého oleje. Výtěžek odpovídá 90 %.

Elementární analýza a NMR jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy N-methyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-
-inylaminu

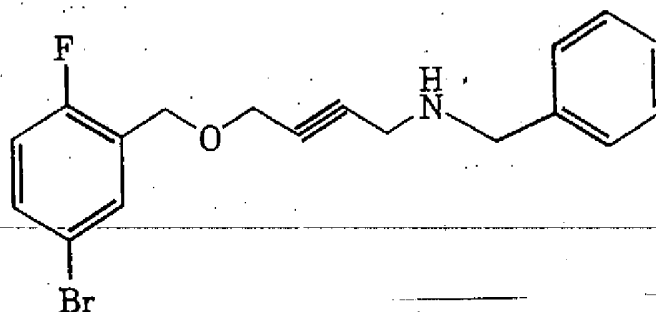


Roztok aminomethanu (89 ml 2-M roztoku v tetrahydrofuranu, 178 mmol) se přidá k roztoku 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylbromidu (6,0 g, 17,8 mmol) v tetrahydrofuranu (89 ml). Zakalená reakční směs se míchá přibližně 15 minut a v této době již nezůstává žádná výchozí sloučenina, jak se stanoví chromatografií na tenké vrstvě. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se výjme methylenchloridem a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného. Vodná fáze se třikrát zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se dále čistí velmi rychlou

chromatografií, aby se dostalo 4,24 g meziproduktu pojmenovaného v nadpisu jako žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 83 %.

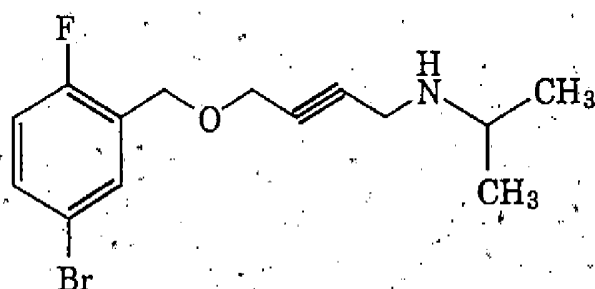
NMR je v souladu se strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy N-benzyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-
-inylaminu



Roztok benzylaminu (0,98 ml, 8,93 mmol) se přidá k roztoku 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylbromidu (300 mg, 0,893 mmol) v tetrahydrofuranu (4,5 ml). Zakalená reakční směs se míchá přibližně 20 minut a v této době již nezůstává žádná výchozí sloučenina, jak se stanoví chromatografií na tenké vrstvě. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se výjme methylenchloridem a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného. Vodná fáze se dvakrát zpětně extrahuje methylenchloridem (vždy 15 ml). Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se dále čistí velmi rychlou chromatografií, aby se dostalo 200 mg meziproduktu pojmenovaného v nadpisu. Výtěžek odpovídá 62 %.

Způsob přípravy N-isopropyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-
-inylaminu

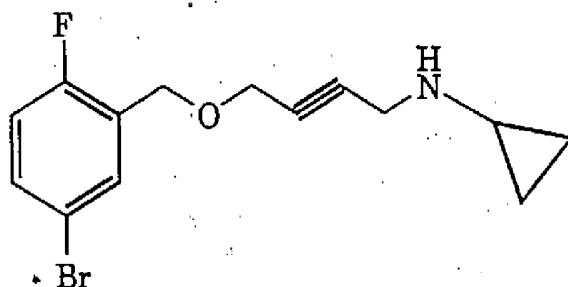


Roztok isopropylaminu (0,25 ml, 2,9 mmol) se přidá k roztoku 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylbromidu (97 mg, 0,29 mmol) v tetrahydrofuranu (1,4 ml). Zakalená reakční směs se míchá přibližně 20 hodin a po této době již nezůstává žádná výchozí sloučenina, jak se stanoví chromatografií na tenké vrstvě. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

Odparek se výjme methylenchloridem a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného. Vodná fáze se dvakrát zpětně extrahuje methylenchloridem (vždy 5 ml). Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se dále čistí velmi rychlou chromatografií, aby se dostalo 78 mg meziproduktu pojmenovaného v nadpisu. Výtěžek odpovídá 86 %.

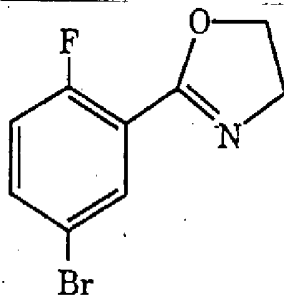
NMR je v souladu se strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy N-cyklopropyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylaminu



Roztok cyklopropylaminu (1,10 ml, 15,8 mmol) se přidá k roztoku 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-ynylbromidu (530 mg, 1,58 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml). Zakalená reakční směs se míchá přibližně 30 minut. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a udržuje při této teplotě přibližně 6 hodin, až v této době již nezůstává žádná výchozí sloučenina, jak se stanoví chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se zředí methylenchloridem (50 ml) a promyje 1-M roztokem uhličitanu draselného (10 ml). Organické frakce se vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se dále čistí preparativní velmi rychlou chromatografií, aby se dostalo 362 mg meziproductu pojmenovaného v nadpisu, který je ve formě čirého oleje. Výtěžek odpovídá 73 %.

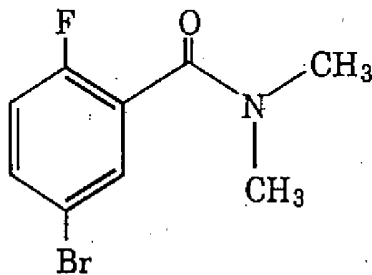
Způsob přípravy 4,5-dihydro-2-(2-fluor-5-bromfenyl)oxazolu



Roztok N-(2-hydroxyethyl)-5-brom-2-fluorbenzamidu

(956 mg, 3,65 mmol) v methylenchloridu se zpracuje s thionylchloridem (0,35 ml, 4,75 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti a postup reakce se sleduje se chromatografií na tenké vrstvě. Po jednohodinovém míchání již není vidět výchozí sloučeninu. Reakční směs se zředí methylenchloridem a reakce se přeruší přidáním vody a 1-N roztoku hydroxidu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a odpaří na bílou tuhou látku. Tuhá látka se rozpustí v 80% vodném acetonitrilu (25 ml) a přidá se přebytek uhličitanu draselného. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 72 hodin, zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 hodin a zpracuje jak je uvedeno výše. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se potom dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 260 mg sloučeniny ve formě žlutého oleje.

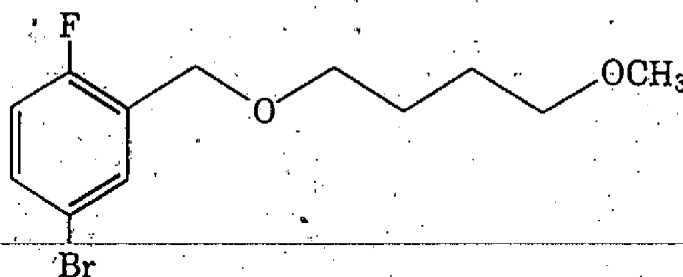
Způsob přípravy N,N-dimethyl-2-fluor-5-brombenzamidů



Suspenze kyseliny 2-fluor-5-brombenzoové (680 mg, 3,10 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se uvede do styku s oxalylchloridem (0,35 ml, 4,04 mmol) a potom se přidají 4 kapky N,N-dimethylformamidu. Výsledný čirý roztok se potom míchá přibližně 3 hodiny. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se znovu rozpustí v methylenchloridu a zpracuje s dimethylaminem (4,6 ml, 9,3 ml). V míchání reakční směsi se pokračuje 18 hodin. Reakční směs se zředí

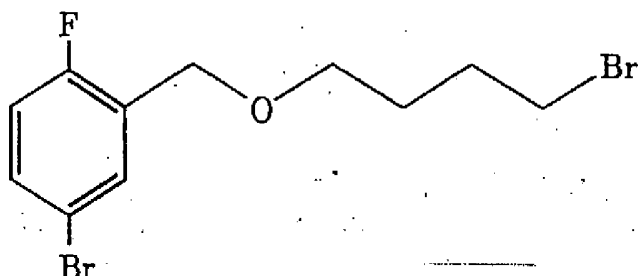
methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 632 mg sloučeniny jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 83 %.

Způsob přípravy 1-methoxy-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butanu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butanolu (897 mg, 3,24 mmol) v tetrahydrofuranu (22 ml) se ochladí na teplotu -40 °C a potom se zpracuje s terc.-butoxidem draselným (3,56 ml 1-M roztoku v tetrahydrofuranu, 3,56 mmol). Výsledný tmavo oranžový roztok se míchá po dobu 30 minut, ochladí na teplotu -78 °C a zpracuje s methyljodidem (0,40 ml, 6,48 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu 0 °C a míchá po dobu 90 minut. Reakční směs se potom rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 687 mg sloučeniny, která je ve formě čirého oleje. Výtěžek odpovídá 73 %.

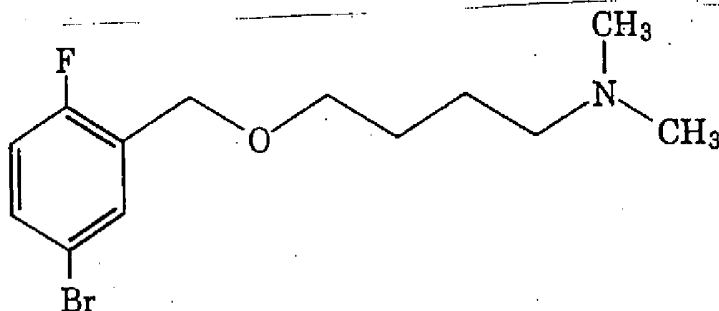
Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butanolu (7,03 g, 26,3 mmol) v diethyletheru (88 ml) se zpracuje s trifenylfosfinem (8,97 g, 34,2 mmol) a bromidem uhličitým (11,3 g, 34,2 mmol). Zakalený roztok se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 30 hodin. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se čistí z filtrátu destilací z baňky do baňky. Dostane se 8,68 g sloučeniny jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 86 %.

Elementární analýza a NMR jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

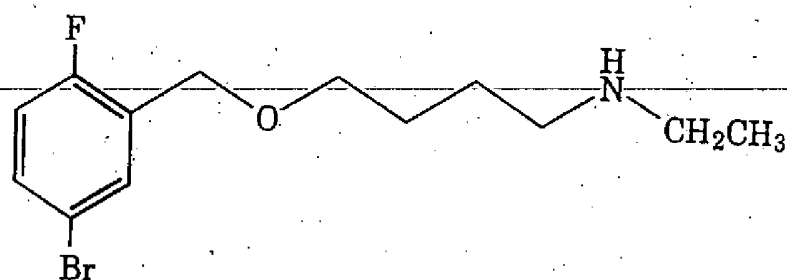
Způsob přípravy N,N-dimethyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylaminu



Diethylamin (17,6 ml, 35,3 mmol) se vnese do roztoku 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu (1,2 g, 3,53 mmol)

v tetrahydrofuranu (18 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 18 hodin. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Dostane se 842 mg sloučeniny jako světle žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 79 %.

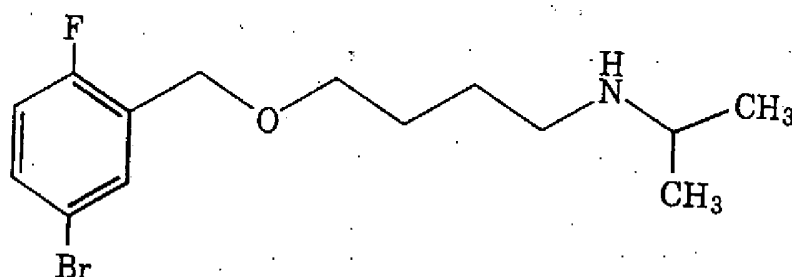
Způsob přípravy N-ethyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylaminu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu (500 mg, 1,47 mmol) v acetonu (7,3 ml) se zpracuje s jodidem sodným (242 mg, 1,6 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti. Po 90 minutách se bromid sodný odfiltruje a filtrát odpaří. Odparek se zpracuje s tetrahydrofuranovým roztokem ethylaminu (11 ml, 22,0 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 17 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje 25 mM fosfátového pufru a roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií. Dostane se 337 mg sloučeniny ve formě žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 75 %.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy N-isopropyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-butylaminu

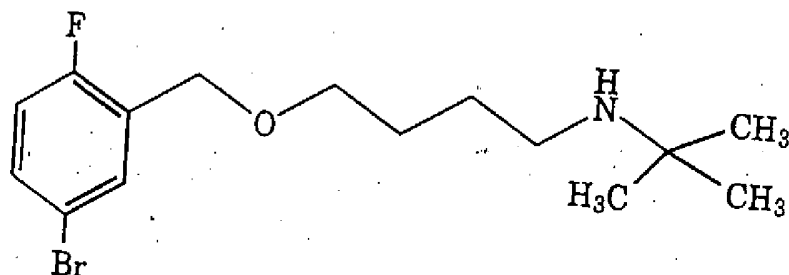


Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu (1,2 g, 3,53 mmol) v tetrahydrofuranu (18 ml) se zpracuje s jodidem sodným (484 mg, 3,2 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti. Po 90 minutách se bromid sodný odfiltruje a filtrát odpaří. Odparek se zpracuje s tetrahydrofuranovým roztokem isopropylaminu (3,01 ml, 35,3 mmol). Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 18 hodin a po této době se přidá dalších 10 ekvivalentů isopropylaminu, aby se podpořil průběh reakce. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje 25 mM fosfátového pufru a roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 517 mg sloučeniny jako žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 46 %.

Elementární analýza pro $C_{14}H_{21}BrFNO$ (%):
vypočteno: C, 52,84, H, 6,65, N, 4,40,

nalezeno: C, 52,87, H, 6,77, N, 4,64.

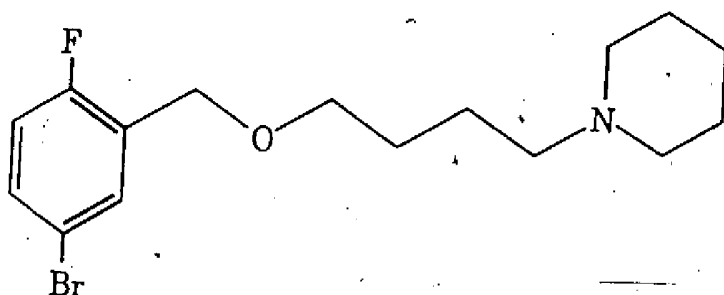
Způsob přípravy N-(terc.-butyl)-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-butylaminu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu (400 mg, 1,18 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml) se zpracuje s jodidem sodným (242 mg, 1,6 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti. Po 90 minutách se bromid sodný odfiltruje a filtrát odpaří. Odparek se zpracuje s tetrahydrofuranovým roztokem terc.-butylaminu (1,24 ml, 11,8 mmol). Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 19 hodin, po této době se se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií. Dostane se 261 mg sloučeniny jako žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 66 %.

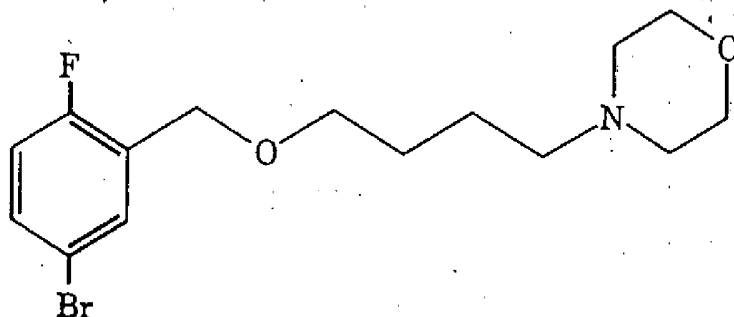
NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy 1-(piperid-1-yl)-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butanu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu (520 mg, 1,53 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml) se zpracuje s piperidinem (1,5 ml, 15,3 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu přibližně 24 hodin. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií. Dostane se 399 mg sloučeniny. Výtěžek odpovídá 76 %.

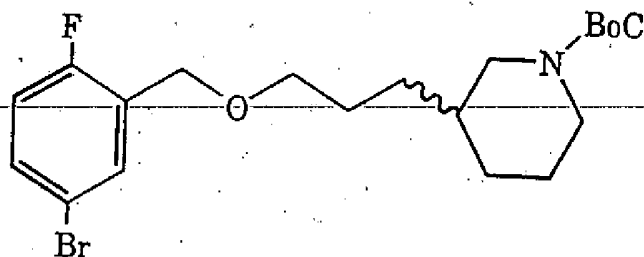
Způsob přípravy 1-(morfolin-4-yl)-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butanu



Roztok 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylbromidu (550 mg, 1,62 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml) se zpracuje

s morfolinem (1,4 ml, 16,2 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu přibližně 72 hodin. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí radiálovou chromatografií. Dostane se 446 mg sloučeniny, jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 79 %.

Způsob přípravy 1-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propanu



3-[1-(terc.-Butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propylbromid (180 mg, 0,588 mmol) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (1,5 ml) v baňce o objemu 10 ml pod dusíkovou atmosférou. K reakční směsi se přidá jodid sodný (176 mg, 1,18 mmol) za teploty místnosti a výsledná směs se míchá po dobu 10 minut. Reakční směs se potom zpracuje s 2-fluor-5-brombenzylalkoholem (121 mg, 0,588 mmol) dodaným jako roztok v N,N-dimethylformamidu (0,5 ml). K této směsi se potom přidá natriumhydrid (35 mg, 60% roztok, 0,882 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpou-

štédla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 0,115 g.

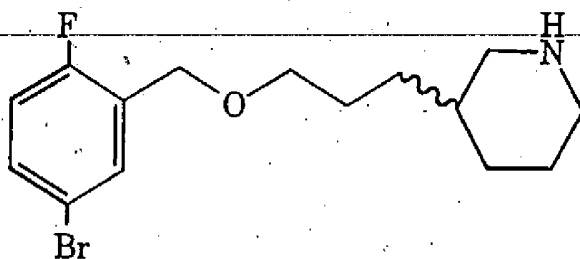
MS (M^+) 430.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{29}BrFNO_3$ (%):

vypočteno: C, 55,82, H, 6,79, N, 3,26,

nalezeno: C, 55,70, H, 6,59, N, 3,04.

Způsob přípravy 1-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-3-(piperid-3-yl)propanu



V baňce s kulatým o objemu 100 ml se rozpustí 1-[2-fluor-5-brombenzyloxy)-3-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]propan (0,395 g) v methylenchloridu (4,2 ml). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C pomalu se přikape kyselina trifluor-octová (0,8 ml). Výsledná směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 30 minut a potom se dále míchá za teploty místnosti po dobu 30 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 210 mg

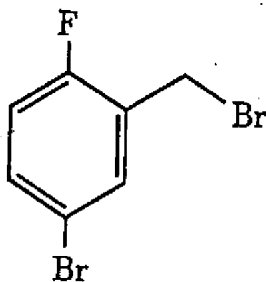
sloučeniny jako čirého žlutého oleje.

Elementární analýza pro $C_{16}H_{21}BrFNO$ (%):

vypočteno: C, 54,54, H, 6,41, N, 4,24,

nalezeno: C, 54,32, H, 6,41, N, 4,34.

Způsob přípravy 2-fluor-5-brombenzylbromidu



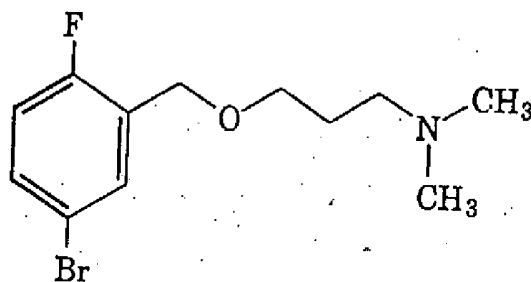
V baňce s kulatým dnem o objemu 250 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-fluor-5-brombenzylalkohol (5,85 g, 28,5 mmol) v diethyletheru (125 ml). K tomuto roztoku se přidá trifenyfosfin (9,73 g, 37,1 mmol) a bromid uhličitý (12,30 g, 37,1 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 3 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Směs se potom míchá za teploty místnosti dalších 19 hodin. Reakční směs se filtruje a promyje studený diethyletherem. Filtrát se odpaří a získá se světle žlutý olej. Olej se dále čistí chromatografií na silikagelu s hexany jako elučním činidlem. Požadované frakce se čistí odpařením. Tak se získá 5,8 g požadovaného meziprojektu pojmenovaného v nadpisu. Sloučenina pomalu krystaluje stáním.

Elementární analýza pro $C_7H_6Br_2F$ (%):

vypočteno: C, 31,39, H, 1,88,

nalezeno: C, 31,18, H, 1,91.

Způsob přípravy N,N-dimethyl-3-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-propylaminu



V baňce s kulatým dnem o objemu 10 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-fluor-5-brombenzylbromid (245 mg, 0,914 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2,0 ml). K tomuto roztoku se přidá jodid sodný (137 mg, 0,914 mmol) a za teploty místnosti se výsledná směs míchá po dobu 30 minut. V jiné baňce o objemu 10 ml se rozpustí pod dusíkovou atmosférou 3-(N,N-dimethylamino)propanol (0,162 ml, 1,37 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2,0 ml). K propanolovému roztoku se potom přidá natriumhydrid (62 mg, 60% roztok, 1,55 mmol) a výsledná směs se míchá 30 minut. K vzniklé propanolové směsi se přidá benzylbromid a roztok jodidu sodného. Nastane určité pění, které se rychle rozplyne. Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě.

Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 182 mg meziproduktu pojmenovaného v nadpisu. Výtěžek odpovídá 69 %.

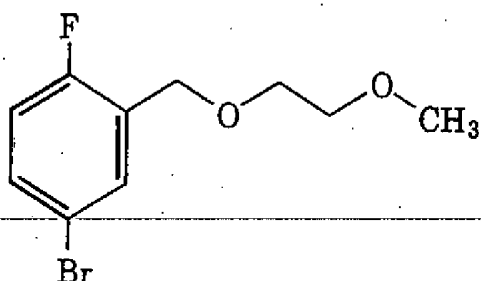
NMR, IČ a MS jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Elementární analýza pro $C_{12}H_{17}BrFNO$ (%):

vypočteno: C, 49,67, H, 5,91, N, 4,83,

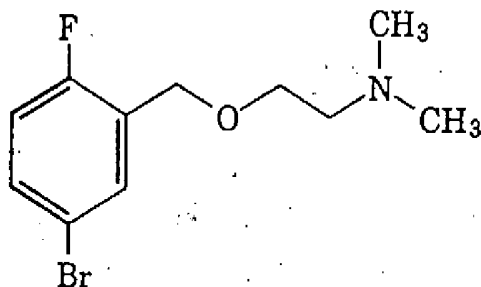
nalezeno: C, 49,46, H, 5,92, N, 4,99.

Způsob přípravy 2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-1-methoxyethanu



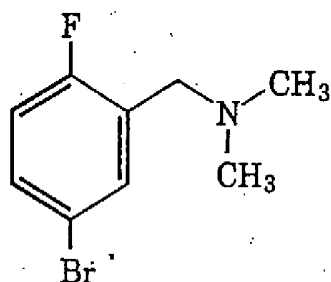
V baňce o objemu 10 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-methoxyethanol (0,125 ml, 1,60 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml). Ke směsi se přidá natriumhydrid (72 mg, 60% roztok, 1,81 mmol) a směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 30 minut. K této reakční směsi se přidá 2-fluor-5-brombenzylalkohol (285 mg, 1,06 mmol), jako roztok v N,N-dimethylformamidu (2 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a diethylether. Vodná frakce se zpětně extrahuje diethyletherem. Organické frakce se spojí, sedmkrát promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziproduct pojmenovaný v nadpisu se použije bez dalšího čištění. Výtěžek odpovídá 165 mg.

Způsob přípravy 2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-(N,N-dimethyl)-ethylaminu



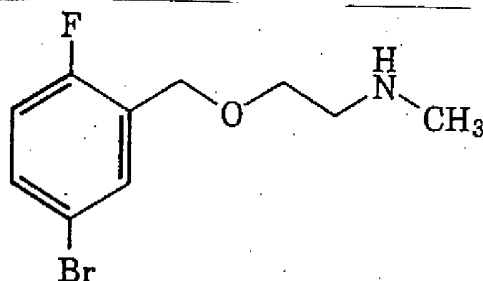
V baňce o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-(N,N-dimethylamino)ethanol (1,319 g, 4,92 mmol) v N,N-dimethylformamidu (16 ml). K reakční směsi se přidá natriumhydrid (335 mg, 60 %, 8,37 mmol) a vše se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 20 minut. K této reakční směsi se přidá 2-fluor-5-brombenzylbromid (1,319 g, 4,92 mmol), jako roztok v N,N-dimethylformamidu (3 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a diethylether. Vodná frakce se zpětně extrahuje diethyletherem. Organické frakce se spojí, sedmkrát promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se použije bez dalšího čištění. Výtěžek odpovídá 1,023 g (75 %).

Způsob přípravy N,N-dimethyl-2-fluor-5-brombenzylaminu



V baňce o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-fluor-5-brombenzylbromid (1,264 g, 4,72 mmol) v methanolu (10 ml). Dimethylamin (1,77 ml, 8-M ve vodě, 14,2 mmol) se přidá jako roztok v methanolu (5 ml) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti přibližně 2 hodiny. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Methanol se odpaří a odparek se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a diethylether. Vodná frakce se zpětně extrahuje diethyletherem. Organické frakce se spojí, sedmkrát promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se použije bez dalšího čištění. Výtěžek odpovídá 0,987 g.

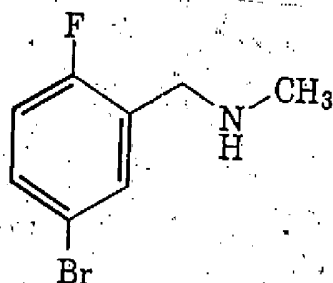
Způsob přípravy 2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-(N-methyl)ethylaminu



V baňce o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou

rozpustí 2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-(N,N-dimethyl)ethylamin (317 mg, 1,15 mmol) v dichlorethanu (3,5 ml). Tento roztok se ochladí na teplotu 0 °C a do roztoku se vnese ACE.Cl (0,50 ml, 4,59 mmol). Výsledná směs se zahřeje na teplotu místnosti, potom se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě po dobu přibližně 3 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. K reakční směsi se přidá methanol a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 3 dnů. Směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem během 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se výjme methanolem, zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu přibližně 30 minut a rozpouštědla se potom odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se použije bez dalšího čištění. Výtěžek odpovídá 210 mg.

Způsob přípravy N-methyl-2-fluor-5-brombenzylaminu

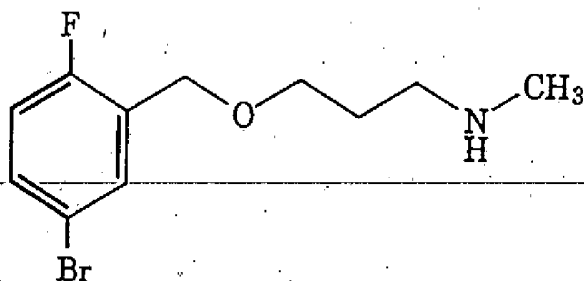


V baňce o objemu 25 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-fluor-5-brombenzylbromid (755 mg, 2,82 mmol) v methanolu (10 ml). K roztoku se přidá methylamin (0,99 ml, 14,1 mmol) a směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 3 dnů. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Rozpouštědla se odpaří a odparek se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické

frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 0,435 g.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Způsob přípravy N-methyl-3-(2-fluor-5-brombenzyloxy)propyl-aminu

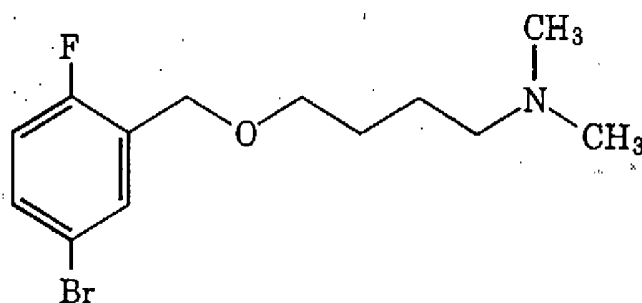


V baňce o objemu 15 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí N,N-dimethyl-3-(2-fluor-5-brombenzyloxy)propylamin (351 mg, 1,21 mmol) v dichlorethanu (3,5 ml). K tomuto roztoku se přidá ACE.Cl (0,78 ml, 7,26 mmol) a výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě po dobu 18 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se výjme methanolem a vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 minut. Methanolvý roztok se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy N,N-dimethyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-butylaminu

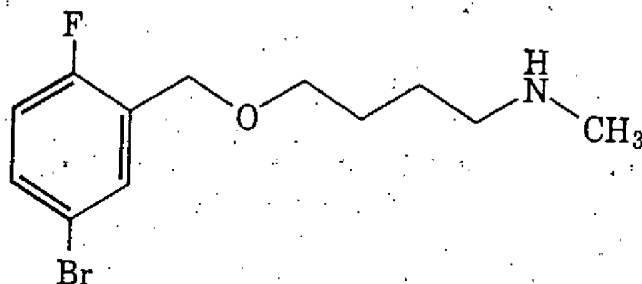


V baňce o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-fluor-5-brombenzylbromid (967 mg, 3,61 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3,5 ml). K tomuto roztoku se přidá natriumhydrid (245 mg, 60%, 6,14 mmol) a výsledná směs se míchá po dobu 10 minut. K reakční směsi se přidá 4-(N,N-dimethylamino)butanol (633 mg, 5,41 mmol) a výsledná směs se míchá po dobu 6 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 260 mg (24 %).

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy N-methyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylaminu

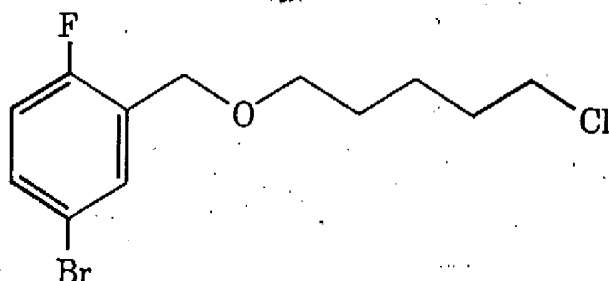


V baňce o objemu 10 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí N,N-dimethyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylamin (215 mg, 0,707 mmol) v dichlorethanu (2,0 ml). K tomuto roztok se přidá ACE.Cl (0,305 ml, 2,83 mmol) a výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se dále vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Směs se vaří pod zpětným chladičem dalších 16 hodin. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se výjme methanolem. Methanolvý roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 minut a rozpouštědla se odpaří. Odparek se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 108 mg.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy 5-(2-fluor-5-brombenzyloxy)pentylchloridu

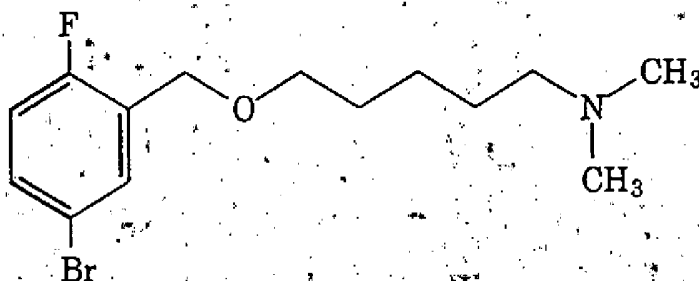


V baňce o objemu 50 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 2-fluor-5-brombenzylalkohol (2,139 g, 10,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (25 ml). K tomuto roztoku se přidá natriumhydrid (625 mg, 60%, 15,6 mmol) a výsledná směs se míchá po dobu 20 minut. K reakční směsi se přidá 5-chlor-pentylbromid a vzniklá směs se míchá za teploty místnosti během 2 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. K reakční směsi se přidá jodid sodný (3,127 g, 20,9 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin. Reakční směs se zředí diethyletherem a sedmkrát promyje roztokem chloridu sodného. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí na silikagelu. Výtěžek odpovídá 1,82 g (56 %).

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy N,N-dimethyl-5-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-pentylaminu

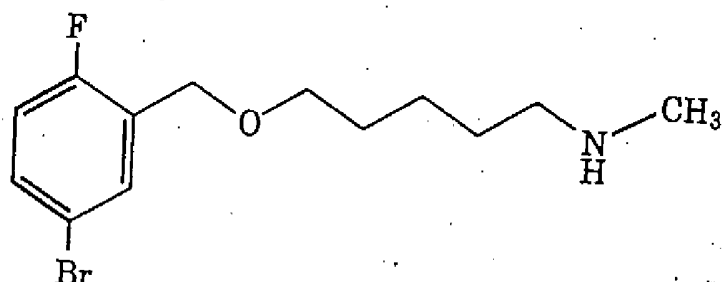


V uzavíratelné zkumavce se pod dusíkovou atmosférou rozpustí 5-(2-fluor-5-brombenzyloxy)pentylchlorid (0,380 g, 1,23 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml). K tomuto roztoku se přidá jodid sodný (55 mg, 0,368 mmol) a výsledná směs se ochladí na teplotu -78°C . K reakční směsi se přidá dimethylamin (prekondenzováno za bezvodých podmínek).

a zkumavka se neprodyšně uzavře. Směs se zahřívá na teplotu 85°C a míchá po dobu 8 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti a míchá dalších 12 hodin. Směsí se probublává plynný dusík po dobu 15 minut a přebytek dimethylaminu se odpaří. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí, vysuší síranem sodným a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí na silikagelu.

Příprava

Způsob přípravy N-methyl-5-(2-fluor-5-brombenzyloxy)pentylaminu



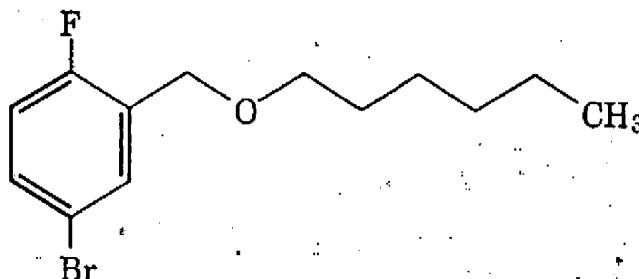
V baňce o objemu 25 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí N,N-dimethyl-5-(2-fluor-5-brombenzyloxy)pentylamin (696 mg, 1,87 mmol) v dichlorethanu (6,0 ml). K tomuto roztoku se přidá ACE.Cl (0,305 ml, 2,83 mmol) a výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se dále vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Směs se vaří pod zpětným chladičem dalších 16 hodin. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi 1-M roztok uhlíkatu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 248 mg.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Elementární analýza pro $C_{13}H_{19}BrFNO$ (%):
vypočteno: C, 51,33, H, 6,30, N, 4,60,
nalezeno: C, 51,06, H, 6,12, N, 4,49.

Příprava

Způsob přípravy 1-[2-fluor-5-brombenzyloxy]hexanu

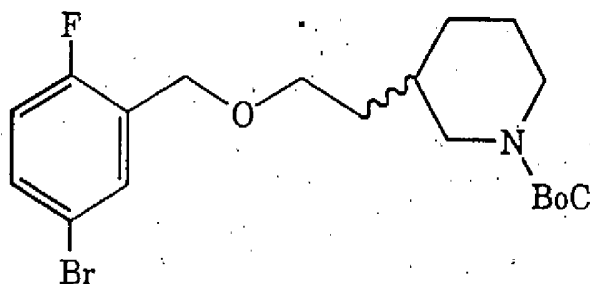


V baňce o objemu 100 ml se pod dusíkovou atmosférou rozpustí n-hexanol (1,44 ml, 11,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (35 ml). K tomuto roztoku se přidá natriumhydrid (521 mg, 60%, 13,0 mmol) a výsledná směs se míchá během 10 minut. K reakční směsi se přidá 2-fluor-5-brombenzylbromid (2,054 g, 7,67 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 6 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi směs 1-M roztok uhličitanu draselného a roztok chloridu sodného v poměru 1:1 a diethylether. Organická frakce se šestkrát promyje roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 1,32 g.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy 1-(terc.-butoxykarbonyl)-3-[2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)ethyl]piperidinu

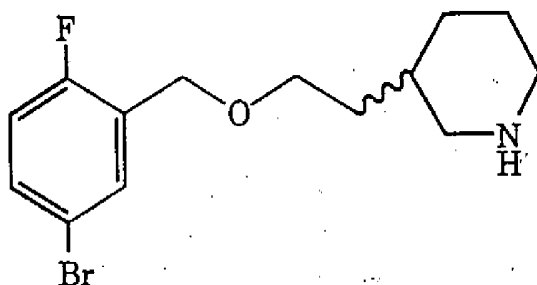


V baňce s kulatým dnem o objemu 25 ml se rozpustí 2-[1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl]ethylbromid (1,011 g, 3,46 mmol) v N,N-dimethylformamidu (9 ml). K roztoku se přidá jodid sodný (1,037 g, 6,92 mmol) a výsledná směs se míchá během 10 minut. K reakční směsi se potom přidá 2-fluor-5-brombenzylalkohol (0,852 g, 4,15 mmol) a natriumhydrid (208 mg, 60%, 5,19 mmol) a výsledná směs začne pěnit a je exotermní. Po 30 minutách se roztok ochladí a ztuhne. Ke reakční směsi se přidá 30 ml N,N-dimethylformamidu a hmota se suspenduje a míchá další 3 hodiny. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi roztok chloridu sodného a diethylether. Organická frakce se šestkrát promyje roztokem chloridu sodného a nato se vysuší síranem sodným. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 0,540 g.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy 3-[2-(2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)ethyl)]-piperidinu

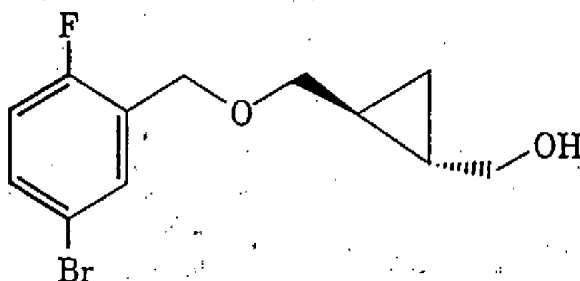


V baňce s kulatým dnem o objemu 1 ml se rozpustí 1-(terc.-butoxykarbonyl)-3-[2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-ethyl]piperidin (0,495 g) v methylenchloridu (4 ml) pod dusíkovou atmosférou. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a pomalu přikape kyselina trifluoroctová (1 ml). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 30 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se použije jak je. Výtěžek odpovídá 240 mg.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy 1-hydroxymethyl-2-[2-(2-fluor-5-brombenzyl-oxy)methyl]cyklopropanu

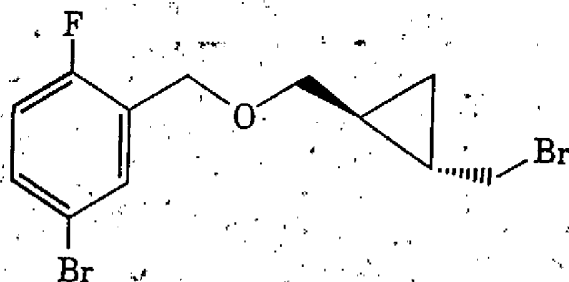


V baňce s kulatým dnem o objemu 100 ml se rozpustí 1,2-di(hydroxymethyl)cyklopropan (398 mg, 3,90 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml). K roztoku se přidá natriumhydrid (171 mg, 60%, 4,29 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 15 minut a potom za teploty místnosti po dobu 15 minut. Reakční roztok se ochladí na teplotu 0 °C a potom se k němu přidá 2-fluor-5-brombenzylbromid (348 mg, 1,30 mmol), jako roztok v N,N-dimethylformamidu. Výsledná reakční směs se míchá za teploty 0 °C během 90 minut a za teploty místnosti po dobu 30 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi roztok chloridu sodného a diethylether. Organická frakce se sedmkrát promyje roztokem chloridu sodného a potom vysuší síranem sodným. Požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 0,240 g (21 %).

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

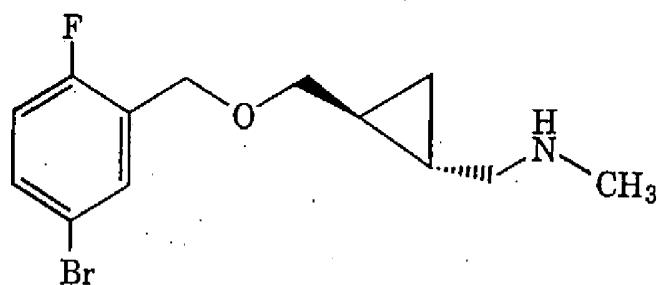
Způsob přípravy 1-bromomethyl-2-[2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)-methyl]cyklopropanu



V baňce o objemu 50 ml se rozpustí 1-hydroxymethyl-2-[2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)methyl]cyklopropan (420 mg, 1,45 mmol) v diethyletheru (10 ml) pod dusíkovou atmosférou. Reakční směs se zpracuje s trifenylofosfinem (495 mg, 1,89 mmol) a bromidem uhličitým (626 mg, 1,89 mmol) za míchání při teplotě místnosti během 17 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se zpracuje s dalším trifenylofosfinem (0,19 mg) a bromidem uhličitým (0,241 mg). Reakční směs se dále míchá za teploty místnosti jednu hodinu a poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí z odparku kapalinovou chromatografií. Dostane se 0,389 g sloučeniny ve formě čirého oleje. Výtěžek odpovídá 76 %.

Příprava

Způsob přípravy 1-[(N-methylamino)methyl]-2-[2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)methyl]cyklopropanu

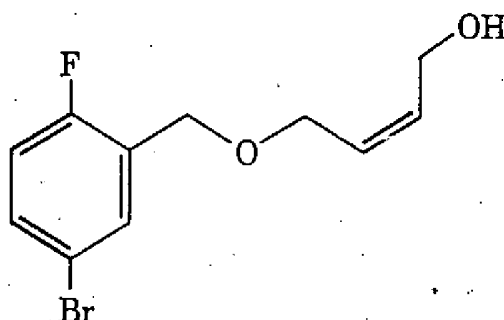


V baňce o objemu 100 ml se rozpustí 1-brommethyl-2-[2-(2-fluor-5-brombenzyloxy)methyl]cyklopropan (344 mg, 0,977 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml) pod dusíkovou atmosférou. Reakční směs se zpracuje s methylaminem (1,9 ml, 2-M roztok v tetrahydrofuranu, 3,91 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 1 hodiny a poté se přidá další methylamin (2 ml). Výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě po dobu 4 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a potom vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 0,131 g sloučeniny, jako světle žlutého oleje. Výtěžek odpovídá 44 %.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy cis-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-en-1-olu

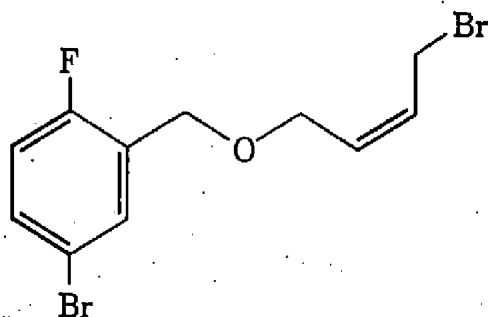


V baňce o objemu 500 ml se rozpustí 1,4-dihydroxybut-2-en (6,13 ml, 74,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (150 ml) pod dusíkovou atmosférou. K roztoku se přidá natriumhydrid (2,98 g, 60%, 74,5 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a přikape se k ní 2-fluor-5-brombenzylbromid (3,99 g, 14,9 mmol). Výsledná směs se ohřeje na teplotu místnosti a při této teplotě míchá po dobu 4 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 2,145 g sloučeniny jako čirého oleje. Výtěžek odpovídá 61 %.

NMR a MS jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy cis-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-enylbromidu

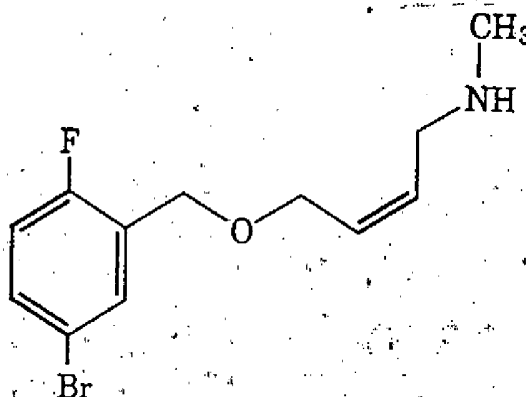


V baňce s kulatým dnem o objemu 100 ml se rozpustí 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-en-1-ol (2,145 g, 7,80 mmol) v diethyletheru pod dusíkovou atmosférou. K vzniklému roztoku se přidá trifenylofosfin (2,66 g, 10,1 mmol) a potom bromid uhličitý (3,36 g, 10,1 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 6 hodin. Během míchání vzniká bílá sraženina. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Roztok se filtruje a filtrát se odpaří, aby se dostal viskózní olej. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 2,16 g (83 %).

NMR a MS jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy cis-N-methyl-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-enylaminu

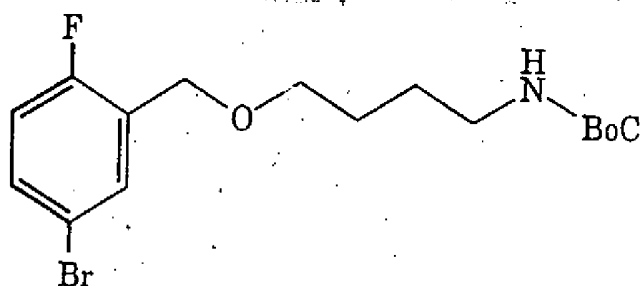


V baňce o objemu 250 ml se rozpustí 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)but-2-enylbromid (1,968 g, 5,89 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (40 ml). K tomuto roztoku se najednou přidá methylamin (29,5 ml, 58,9 mmol) a výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu 5 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se výjme 1-M roztokem uhličitanu draselného a třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 1,199 g (70 %).

NMR a MS jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy N-(terc.-butoxykarbonyl)-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylaminu

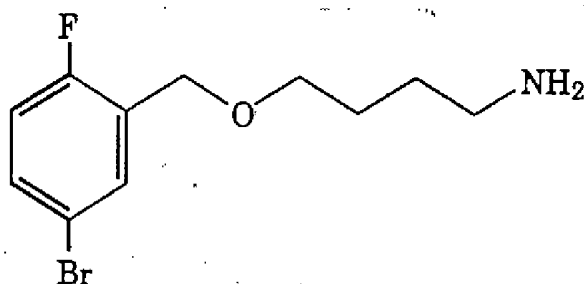


V baňce o objemu 25 ml se rozpustí 4-(terc.-butoxy-karbonylamino)butanol v tetrahydrofuranu (15 ml) pod dusíkovou atmosférou. Roztok se ochladí na teplotu -40°C a poté se pomalu přidá terc.-butoxid draselný (2,14 ml, 1-M roztok v tetrahydrofuranu, 2,14 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty -40°C po dobu 30 minut. K této reakční směsi se přikape 2-fluor-5-brombenzylbromid (521 mg, 1,94 mmol), jako roztok v tetrahydrofuranu (3,5 ml). Výsledná směs se pomalu zahřeje na teplotu 0°C a při této teplotě míchá během 2 hodin. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt se dále čistí kapalinovou chromatografií. Dostane se 335 mg sloučeniny, kterou tvoří žlutý olej. Výtěžek odpovídá 46 %.

Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrFNO}_3$ (%):
vypočteno: C, 51,07, H, 6,16, N, 3,72,
nalezeno: C, 51,18, H, 6,18, N, 3,80.

Příprava

Způsob přípravy 4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylaminu



V baňce o objemu 250 ml se rozpustí N-(terc.-butoxy-karbonyl)-4-(2-fluor-5-brombenzyloxy)butylamin (3,5 g) v methylenchloridu (60 ml) pod dusíkovou atmosférou. K roztoku se za teploty 0 °C přidá kyselina trifluoroctová (15 ml). Výsledná směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 30 minut a potom za teploty místnosti během 15 minut. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi 1-M roztok uhličitanu draselného a methylenchlorid. Vodná frakce se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické frakce se spojí a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Požadovaný meziprodukt se dále čistí kapalinovou chromatografií. Výtěžek odpovídá 1,82 g.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy kyseliny 4-methyl-1H-indol-2-karboxylové

Pod argonovou atmosférou se rozpustí 4-methylindol (0,91 g, 6,96 mmol) v tetrahydrofuranu (12 ml). Výsledný roztok se ochladí na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. K tomuto roztoku se opatrně přidá n-butyllithium

(4,48 ml, 1,6-M roztok v hexanech, 7,17 mmol) a výsledná směs se míchá po dobu 50 minut. Oxid uhličitý se probublává 26 ml tetrahydrofuranu na lázni z oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu po dobu 20 minut. Studený roztok oxidu uhličitého v tetrahydrofuranu se zaváděcí trubičkou přidá do organolithného roztoku. Reakční směsí se probublává oxid uhličitý a výsledná směs se míchá během 30 minut na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti po dobu 10 minut s nepřetržitým probubláváním oxidem uhličitým. Dodávání oxidu uhličitého se přeruší a reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 90 minut.

Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a do reakční nádoby se zavede argon. Reakční nádoba se nato propláchne tetrahydrofuranem (5 ml). Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a získaná hnědá tuhá látka se uloží za teploty 4 °C přes noc pod argonovou atmosférou.

Odparek se potom rozpustí v horkém tetrahydrofuranu (12 ml) a výsledný roztok se ochladí na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. Během 15 minut se k tomuto roztoku opatrně přidá terc.-butyllithium (4,22 ml, 1,7-M roztok v pentanu, 7,17 mmol). Výsledná směs se nechá míchat přibližně 70 minut na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. V oddělené nádobě se probublává oxid uhličitý 26 ml tetrahydrofuranu ochlazeného na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu. Roztok oxidu uhličitého v tetrahydrofuranu se přidá zaváděcí trubičkou do organolithného roztoku. Reakční směsí se přímo probublává oxid uhličitý dalších 5 minut. Reakční směs se potom míchá na lázni oxidu uhličitého (suchého ledu) a acetonu po dobu 1 hodiny a nato se oxid uhličitý probublává reakční směsí 30 minut. K reakční

směsi se dále přidá voda (1 ml) a vše se nechá míchat za teploty místnosti několik hodin.

Reakční směs se vylíje na nasycený roztok chloridu amonného a dvakrát extrahuje diethyletherem. Organické frakce se spojí a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a rekrystalují z vody. Tak se dostane požadovaný meziprodukt (0,17 g). Vodná frakce se okyselí přidáním 5% kyseliny sírové a vše se míchá za teploty místnosti po dobu 1 hodiny. Tuhé látky se odfiltrují a poskytnou další požadovaný meziprodukt pojmenovaný v nadpisu (0,48 g).

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy methyl-[4-methyl-1H-indol-2-karboxylátu]

Pod argonovou atmosférou se rozpustí kyselina 4-methyl-1H-indol-2-karboxylová (0,64 g, 3,65 mmol) ve 20 ml of methanolu. K reakční směsi se přidá koncentrovaná kyselina sírová (0,5 ml) a výsledná směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a udržuje při této teplotě přes noc. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Určité množství rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a výsledné krystaly se odfiltrují. Tuhé látky se výjmou diethyletherem a promyjí dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom jednou roztokem chloridu sodného. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výtěžek odpovídá 0,38 g (55,1 %).

Příprava

Způsob přípravy 2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-(2-bromacetyl)-1H-indolu

Pod dusíkovou atmosférou se bromacetyl bromid (1,31 ml, 0,015 mol) přidá k suspenzi 2-(4-chlorfenoxymethyl)-1H-indolu (0,81 g, 0,003 mol) a uhličitanu lithného (2,22 g, 0,03 mol) v diethyletheru (37,5 ml). Výsledná směs se zahřívá na teplotu 55 °C. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se rozdělí mezi diethylether a roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická frakce se promyje vodou a potom roztokem chloridu sodného a nato vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Výtěžek odpovídá 1,34 g.

NMR je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Příprava

Způsob přípravy 2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acetyl]-1H-indolu

K suspenzi 2-(4-chlorfenoxymethyl)-3-(2-bromacetyl)-1H-indolu (3 mmol) a uhličitanu lithného (0,47 g, 6 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá 4-(piperid-1-yl)-piperidin (1,01 g, 6 mmol). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti po dobu přibližně 2,5 hodiny. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční směs se třikrát extrahuje 1-N kyselinou chlorovodíkovou. Spojené kyselé extrakty se extrahují ethylacetátem, potom zalkalizují uhličitanem sodným a nato dvakrát extrahují ethylacetátem a potom dvakrát extrahují methylenchloridem. Organické frakce

se spojí a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Po trituraci diethyletherem se dostane požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu (0,46 g), jako krystalická látka.

NMR, IČ, a UV jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Exaktní hmotnost FAB pro $C_{28}H_{35}ClN_3O_2$:

vypočteno: 480,2418,

nalezeno: 480,2411.

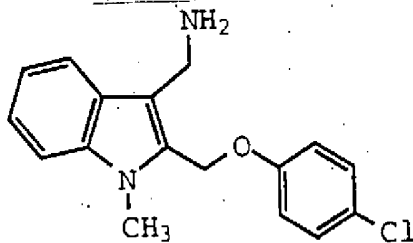
FD MS 479 (M^+),

sloučenina má teplotu tání 144 až 145 °C.

Dále uvedené příklady se provádějí v podstatě jak je popsáno ve schématech a metodách popsaných výše. V dále uvedených příkladech NMR spektra jsou v souladu s navrženou strukturou sloučenin pojmenovaných v nadpisu, pokud není uvedeno jinak.

Příklad 1

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-(amino)-methyl-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 300 (M^+).

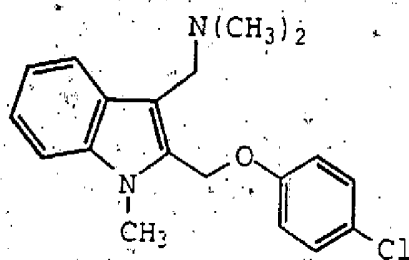
Elementární analýza pro $C_{17}H_{17}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 67,88, H, 5,70, N, 9,31,

nalezeno: C, 67,64, H, 5,86, N, 9,24.

Příklad 2

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 328 (M^+).

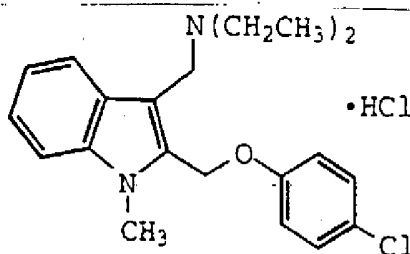
Elementární analýza pro $C_{19}H_{21}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 69,40, H, 6,44, N, 8,52,

nalezeno: C, 69,18, H, 6,73, N, 8,54.

Příklad 3

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(N,N-diethylamino)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 356 (M^+).

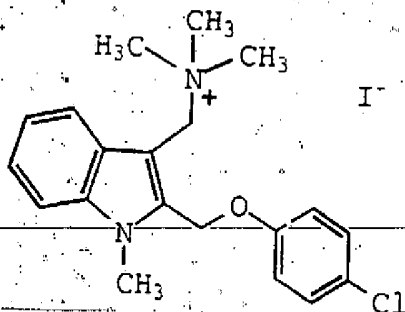
Elementární analýza pro $C_{21}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 64,12, H, 6,66, N, 7,12,

nalezeno: C, 64,30, H, 6,69, N, 7,18.

Příklad 4

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(N,N,N-trimethylamonium)methyl]-1H-indol-jodidu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 343 (M^+).

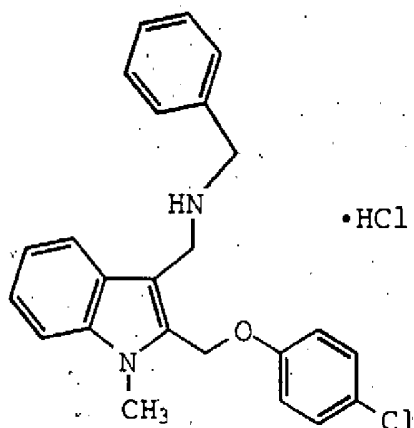
Elementární analýza pro $C_{20}H_{24}ClN_2O \cdot I$ (%):

vypočteno: C, 51,03, H, 5,14, N, 5,95,

nalezeno: C, 50,80, H, 4,93, N, 6,00.

Příklad 5

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(benzylamino)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 390 (M^+).

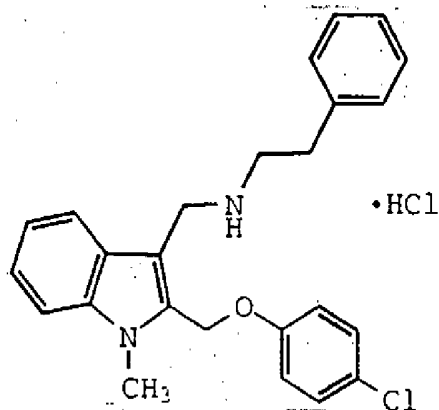
Elementární analýza pro $C_{24}H_{23}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 67,45, H, 5,66, N, 6,56,

nalezeno: C, 67,63, H, 5,70, N, 6,60.

Příklad 6

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(2-fenylethylamino)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 404 (M^+).

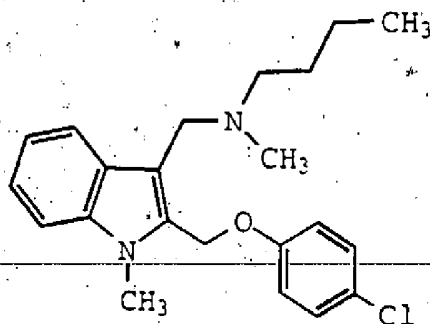
Elementární analýza pro $C_{25}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,03, H, 5,94, N, 6,35,

nalezeno: C, 68,27, H, 5,99, N, 6,60.

Příklad 7

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(N-methyl-N-butylamino)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s žádoucí strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 370 (M^+).

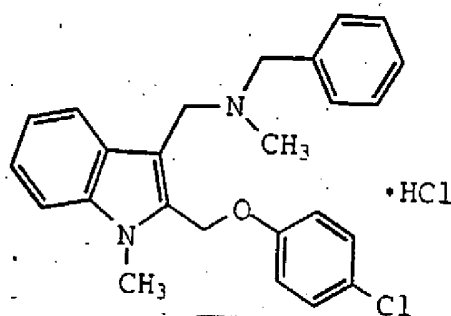
Elementární analýza pro $C_{22}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 71,24, H, 7,34, N, 7,55,

nalezeno: C, 71,19, H, 7,48, N, 7,39.

Příklad 8

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(N-methyl-N-benzylamino)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 404 (M^+).

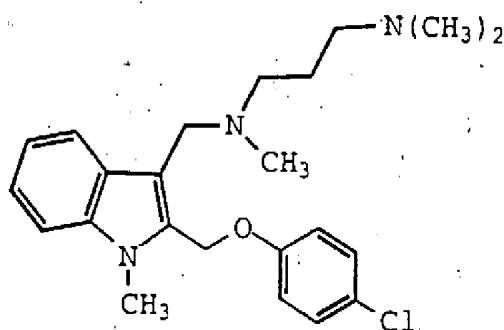
Elementární analýza pro $C_{25}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,03, H, 5,94, N, 6,35,

nalezeno: C, 68,30, H, 5,92, N, 6,45.

Příklad 9

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/N-methyl-N-(3-N',N'-dimethylaminopropyl)amino/methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

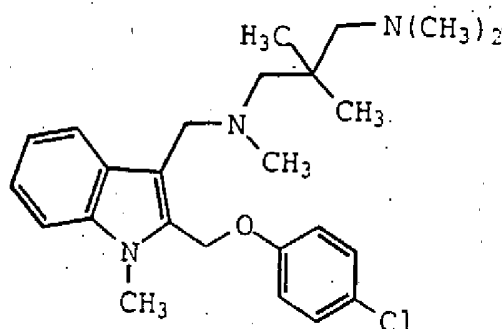
FD MS 400 (M^{+1}).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{30}ClN_3O$:

vypočteno: C, 69,07, H, 7,56, N,10,51,
nalezeno: C, 69,33, H, 7,34, N,10,41.

Příklad 10

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[N-methyl-N-(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 414 (M⁺).

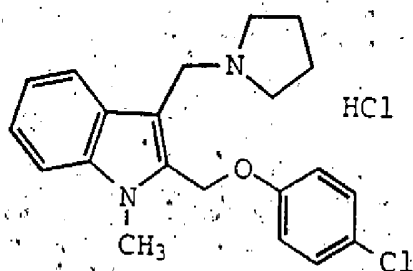
Elementární analýza pro C₂₄H₃₂ClN₃O (%):

vypočteno: C, 69,93, H, 7,79, N,10,15,

nalezeno: C, 69,67, H, 7,78, N,10,17.

Příklad 11

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 354 (M^+).

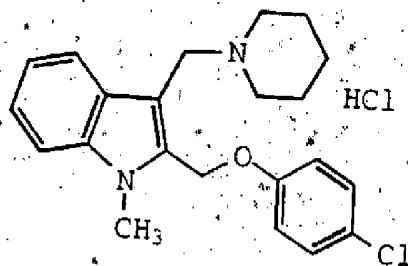
Elementární analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 64,45, H, 6,18, N, 7,16,

nalezeno: C, 64,66, H, 6,33, N, 7,03.

Příklad 12

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+).

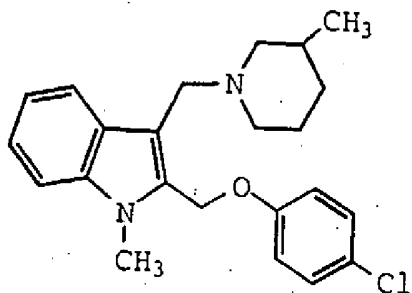
Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 65,19, H, 6,46, N, 6,91,

nalezeno: C, 65,46, H, 6,52, N, 7,16.

Příklad 13

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(3-methylpiperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 382 (M^+).

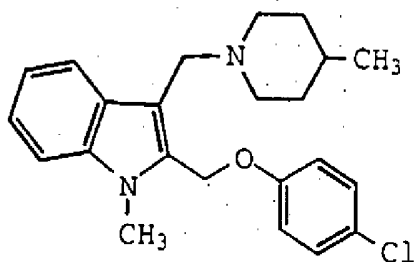
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,14, H, 7,11, N, 7,32,

nalezeno: C, 72,38, H, 7,22, N, 7,36.

Příklad 14

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-methylpiperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

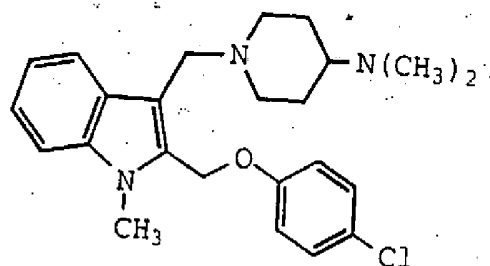
FD MS 382 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,14, H, 7,11, N, 7,32,
nalezeno: C, 72,33, H, 7,22, N, 7,47.

Příklad 15

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[4-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl/methyl]-1H-indolu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 411 (M^+).

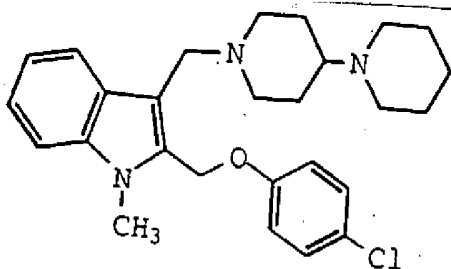
Elementární analýza pro $C_{24}H_{30}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 69,97, H, 7,34, N, 10,20,

nalezeno: C, 69,74, H, 7,38, N, 10,13.

Příklad 16

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl/methyl]-1H-indolu



FD MS 451 (M^+).

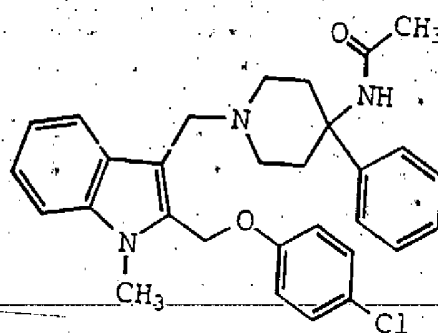
Elementární analýza pro $C_{27}H_{34}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 71,74, H, 7,58, N, 9,30,

nalezeno: C, 71,55, H, 7,44, N, 9,14.

Příklad 17

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-acetamidoskupinu-4-fenylpiperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



FD MS 501 (M^+).

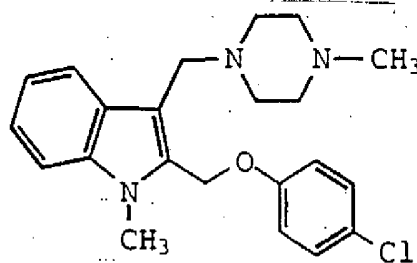
Elementární analýza pro $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 71,77, H, 6,43, N, 8,37,

nalezeno: C, 71,79, H, 6,61, N, 8,52.

Příklad 18

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 383 (M^+).

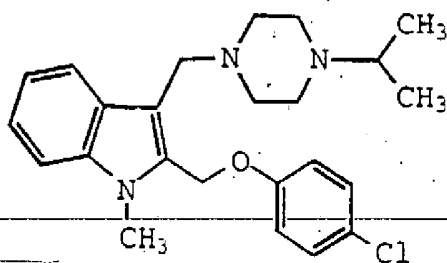
Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 68,83, H, 6,83, N,10,95,

nalezeno: C, 68,80, H, 6,71, N,10,95.

Příklad 19

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 411 (M^+).

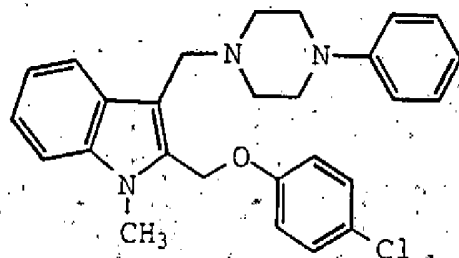
Elementární analýza pro $C_{24}H_{30}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 69,97, H, 7,34, N,10,20,

nalezeno: C, 69,97, H, 7,36, N,10,02.

Příklad 20

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-fenylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 445 (M^+).

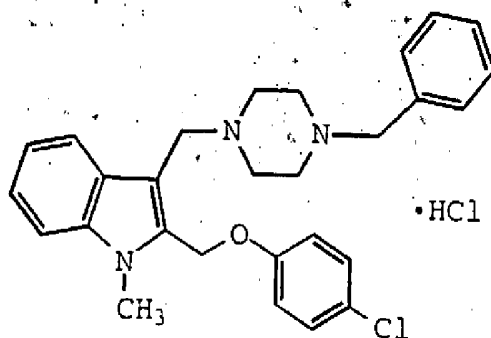
Elementární analýza pro $C_{27}H_{28}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 72,71, H, 6,33, N, 9,42,

nalezeno: C, 73,00, H, 6,41, N, 9,51.

Příklad 21

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-benzylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 459 (M^+).

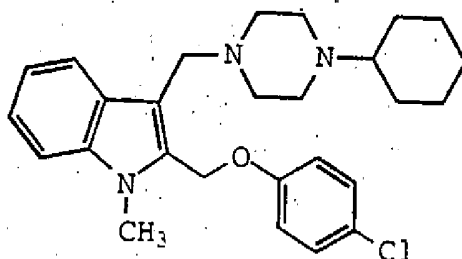
Exaktní hmotnost (FAB^+) pro $C_{28}H_{31}ClN_3O$:

vypočteno: 460,2155,

nalezeno: 460,2145.

Příklad 22

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 451 (M^+).

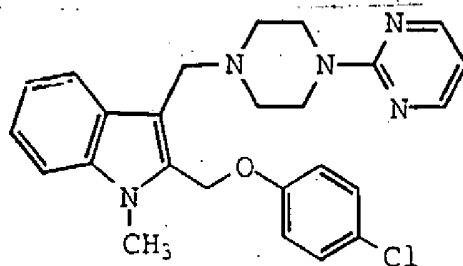
Elementární analýza pro $C_{27}H_{34}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 71,74, H, 7,58, N, 9,30,

nalezeno: C, 71,48, H, 7,53, N, 9,26.

Příklad 23

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 447 (M^+).

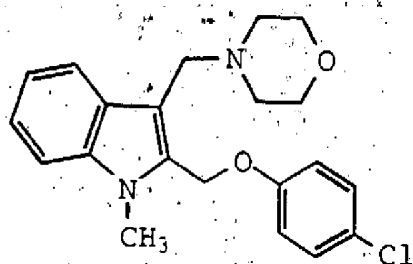
Elementární analýza pro $C_{25}H_{26}ClN_5O$ (%):

vypočteno: C, 67,03, H, 5,85, N, 15,63,

nalezeno: C, 67,05, H, 5,93, N, 15,64.

Příklad 24

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(morfolin-4-yl)methyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD-MS 370 (M^+).

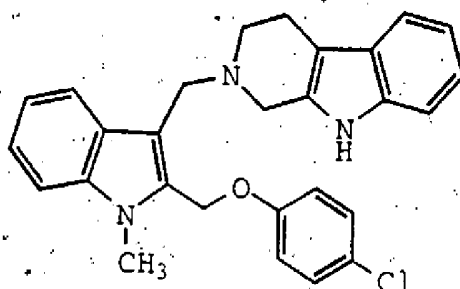
Elementární analýza pro $C_{21}H_{23}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 68,01, H, 6,25, N, 7,55,

nalezeno: C, 67,84, H, 6,65, N, 7,25.

Příklad 25

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(tryptolin-2-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 455 (M^+).

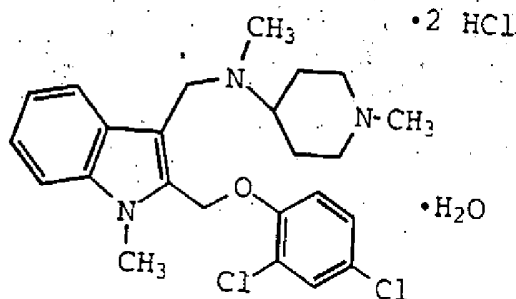
Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 73,75, H, 5,75, N, 9,21,

nalezeno: C, 73,99, H, 6,00, N, 9,03.

Příklad 26

Způsob přípravy monohydrátu 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/N-(1-methylpiperid-4-yl)-N-methylamino/-methyl]-1H-indol-dihydrochloridu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 196 až 197 °C.

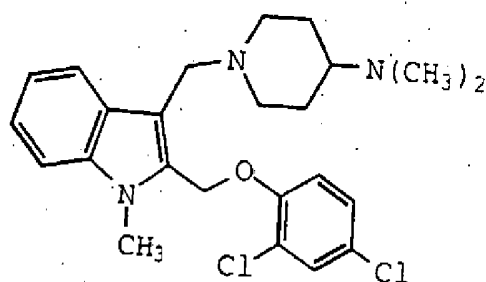
FD MS 446 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 53,64, H, 6,19, N, 7,82,
nalezeno: C, 53,66, H, 5,92, N, 8,10.

Příklad 27

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[4-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl/methyl]-1H-indolu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 105 až 106 °C.

FD MS 445 (M^+).

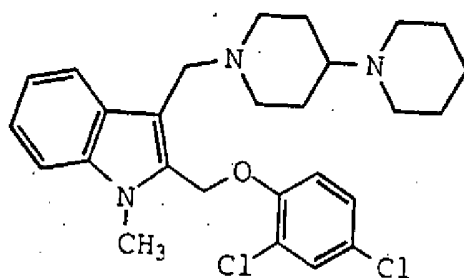
Elementární analýza pro $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O$ (%):

vypočteno: C, 64,57, H, 6,55, N, 9,41,

nalezeno: C, 64,27, H, 6,48, N, 9,49.

Příklad 28

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/methyl]-1H-indolu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 485 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 106 až 107 °C.

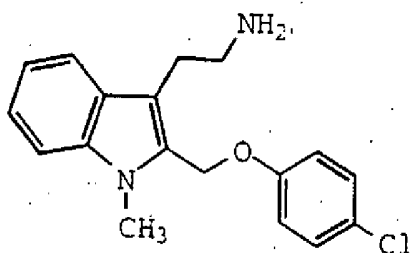
Elementární analýza pro $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O$ (%):

vypočteno: C, 66,66, H, 6,84, N, 8,64,

nalezeno: C, 66,92, H, 7,04, N, 8,74.

Příklad 29

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-methyl-3-(2-aminoethyl)-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 314 (M^+).

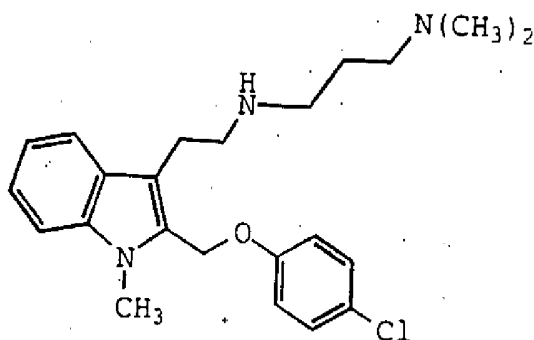
Exaktní hmotnost (FAB) pro $C_{18}H_{20}ClN_2O$ (%):

vypočteno: 315,1264,

nalezeno: 315,1246.

Příklad 30

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/ (3-dimethylaminopropyl)amino/ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 399 (M^+).

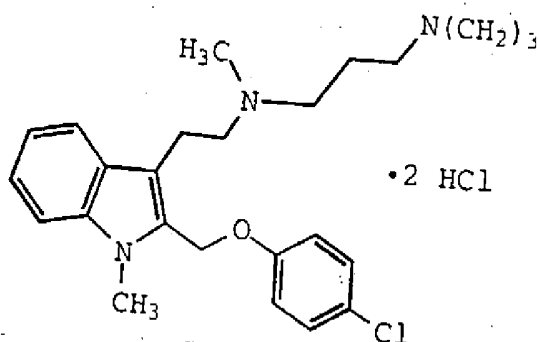
Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 69,07, H, 7,56, N, 10,51,

nalezeno: C, 69,23, H, 7,79, N, 10,52.

Příklad 31

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-N-(3-dimethylaminopropyl)amino/ethyl]-1H-indol-di-hydrochloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 413 (M^+).

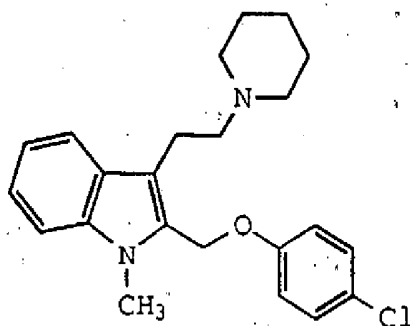
Exaktní hmotnost (FAB) pro $C_{24}H_{33}ClN_3O$:

vypočteno: 414,2312,

nalezeno: 414,2312.

Příklad 32

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 382 (M^+).

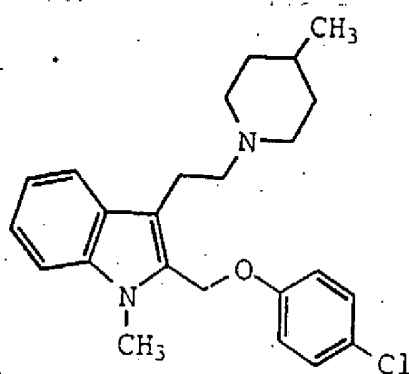
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,14, H, 7,11, N, 7,32,

nalezeno: C, 72,40, H, 7,26, N, 7,37.

Příklad 33

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-methylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 396 (M^+).

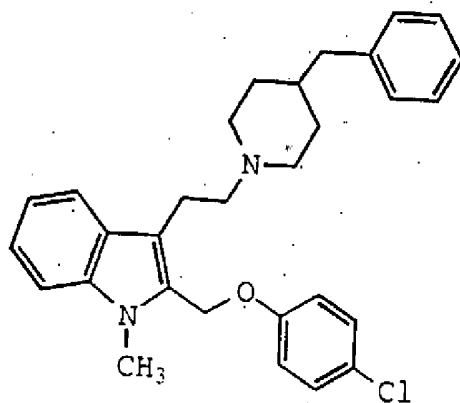
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 72,62, H, 7,36, N, 7,06,

nalezeno: C, 72,40, H, 7,35, N, 7,25.

Příklad 34

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-benzylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 472 (M^+).

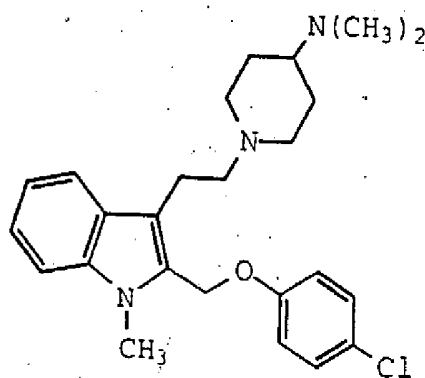
Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 76,17, H, 7,03, N, 5,92,

nalezeno: C, 76,37, H, 7,15, N, 5,85.

Příklad 35

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl/ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

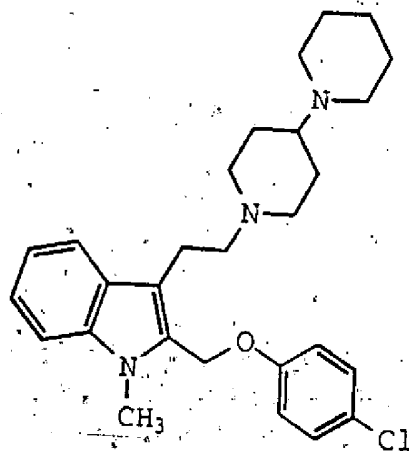
Exaktní hmotnost (FAB) pro C₂₅H₃₃ClN₃O:

vypočteno: 426,2312,

nalezeno: 426,2297.

Příklad 36

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/ethyl]-1H-indolu



FD MS 465 (M^+).

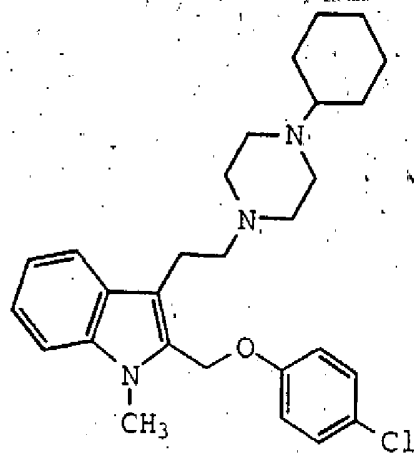
Elementární analýza pro $C_{28}H_{36}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 72,16, H, 7,79, N, 9,02,

nalezeno: C, 72,09, H, 7,69, N, 9,09.

Příklad 37

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 465 (M^+).

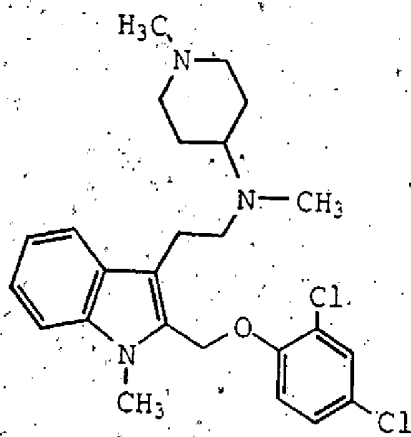
Elementární analýza pro $C_{28}H_{36}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 72,16, H, 7,79, N, 9,02,

nalezeno: C, 72,00, H, 7,88, N, 9,05.

Příklad 38

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 459 (M^+).

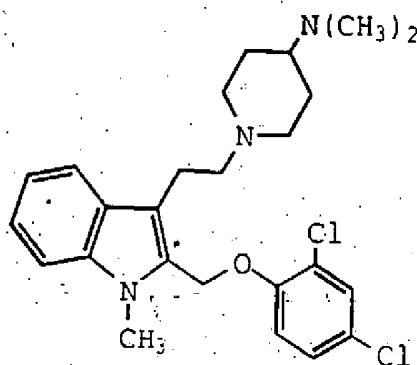
Elementární analýza pro $C_{25}H_{31}Cl_2N_3O$ (%):

vypočteno: C, 65,21, H, 6,79, N, 9,13,

nalezeno: C, 65,07, H, 6,85, N, 9,06.

Příklad 39

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-4-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl]ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

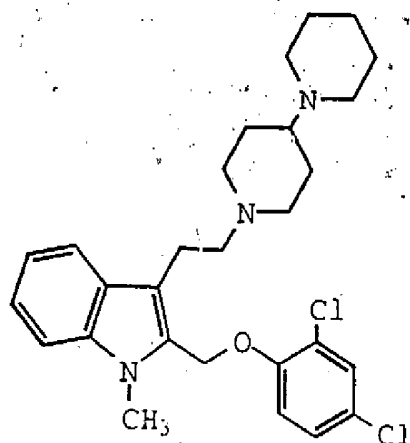
Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$:

vypočteno: 460,1922,

nalezeno: 460,1890.

Příklad 40

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(2-(piperid-1-yl)piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

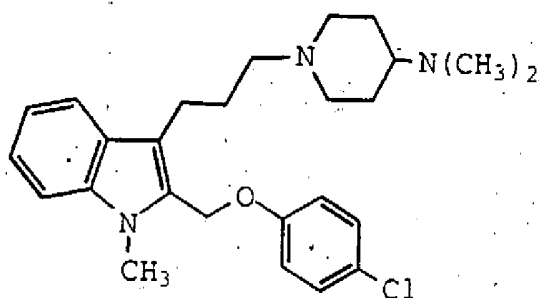
Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$:

vypočteno: 500,2235,

nalezeno: 500,2215.

Příklad 41

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[3-/4-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl/propyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB MS 440 (M^{+1}).

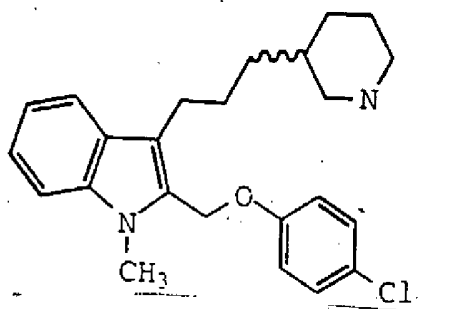
Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 70,97, H, 7,79, N, 9,55,

nalezeno: C, 70,73, H, 7,65, N, 9,44.

Příklad 42

Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[3-(piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

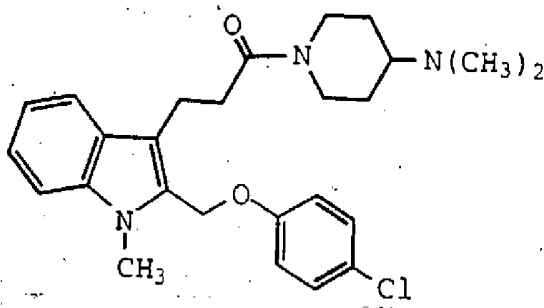
Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}$:

vypočteno: 397,2047,

nalezeno: 397,2055.

Příklad 43

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-[4-(dimethylamino)piperid-1-yl]karbonyl]ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453 (M^+).

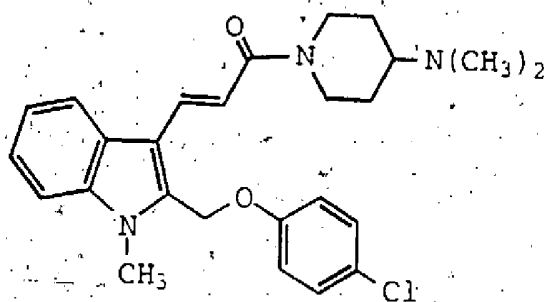
Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 68,78, H, 7,10, N, 9,26,

nalezeno: C, 68,74, H, 7,04, N, 9,38.

Příklad 44

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-[4-(dimethylamino)piperid-1-yl/karbonyl]ethenyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

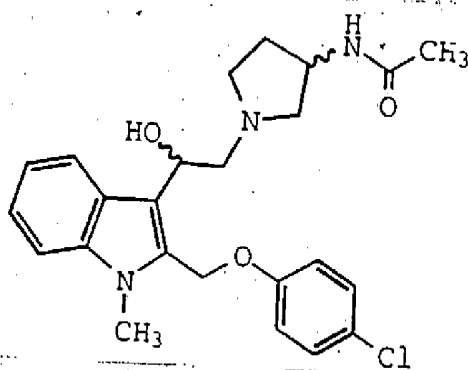
Exaktní hmotnost (FAB) pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

vypočteno: 452,2105,

nalezeno: 452,2099.

Příklad 46

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-(1-hydroxy-2-[(3-acetamidopyrrolidin-1-yl)ethyl])ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 442 (M^+).

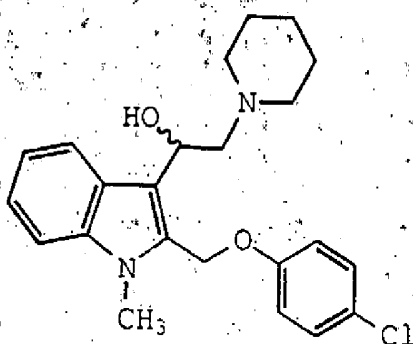
Exaktní hmotnost FAB (M^{+1}) pro $C_{24}H_{29}ClN_3O_3$:

vypočteno: 442,1897,

nalezeno: 442,1878.

Příklad 47

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 398 (M^+).

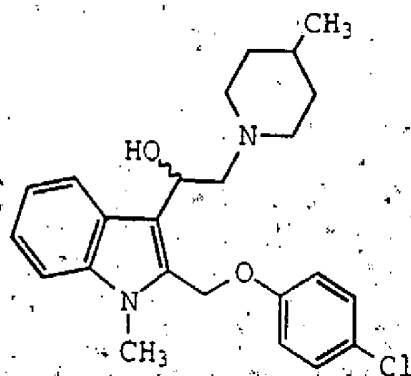
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 69,25, H, 6,82, N, 7,02,

nalezeno: C, 69,51, H, 6,86, N, 6,81.

Příklad 48

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(4-methylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 412 (M^+).

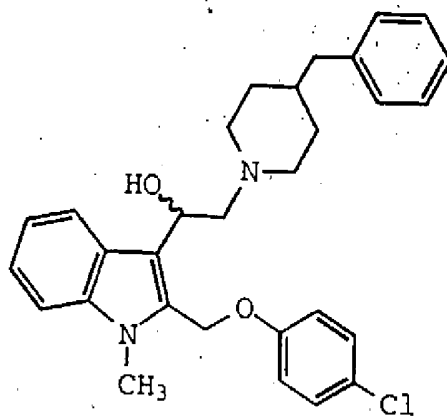
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 69,80, H, 7,08, N, 6,78,

nalezeno: C, 70,02, H, 7,13, N, 7,00.

Příklad 49

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(4-benzylpiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 488 (M^+).

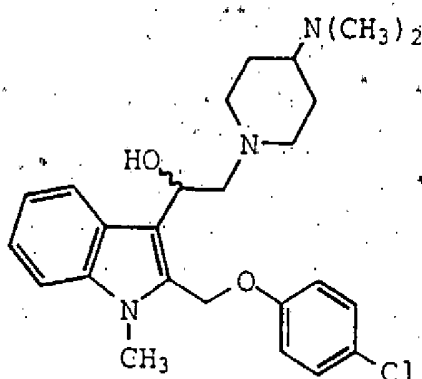
Elementární analýza pro $C_{30}H_{33}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 73,67, H, 6,80, N, 5,73,

nalezeno: C, 73,52, H, 6,87, N, 5,58.

Příklad 50

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(4-dimethylaminopiperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 442 (M^+).

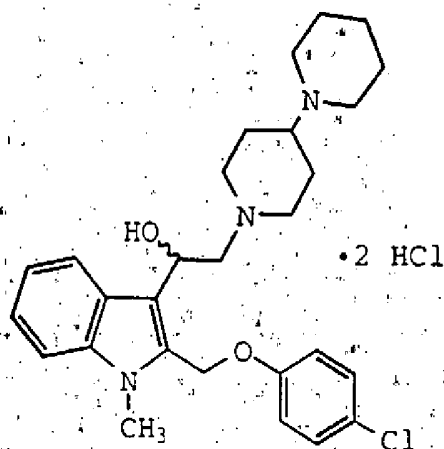
Elementární analýza pro $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 67,94, H, 7,30, N, 9,51,

nalezeno: C, 67,73, H, 7,52, N, 9,75.

Příklad 51

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/ethyl]-1H-indol-dihydrochloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 481 (M^{+1}).

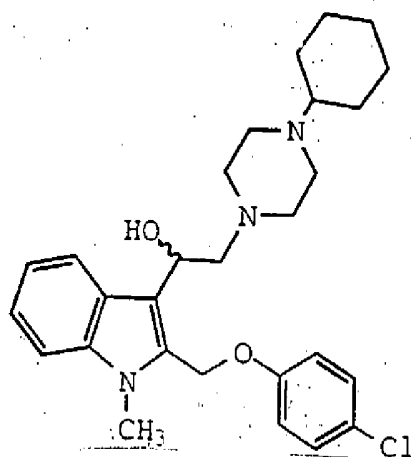
Elementární analýza pro $C_{28}H_{35}ClN_3O_2 \cdot 2 HCl$ (%):

vypočteno: C, 60,71, H, 6,73, N, 7,59, Cl, 19,20,

nalezeno: C, 60,86, H, 6,90, N, 7,53, Cl, 19,19.

Příklad 52

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny.

pojmenované v nadpisu.

FD MS 482 (M^{+1}).

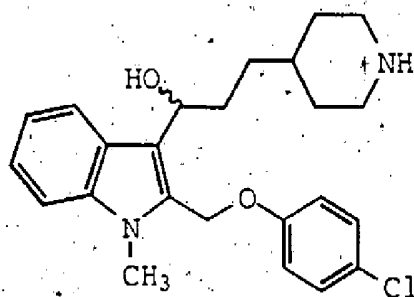
Elementární analýza pro $C_{28}H_{36}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 69,76, H, 7,53, N, 8,72,

nalezeno: C, 70,06, H, 7,61, N, 8,46.

Příklad 53

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-3-(piperid-4-yl)propyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 412 (M^{+}).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

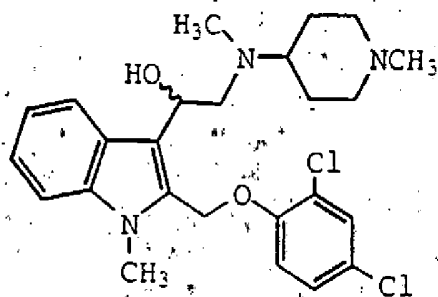
Elementární analýza pro $C_{24}H_{29}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 69,80, H, 7,08, N, 6,78,

nalezeno: C, 68,18, H, 7,87, N, 6,58.

Příklad 54

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 475 (M^+).

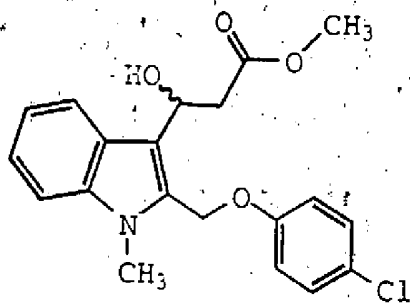
Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 63,02, H, 6,55, N, 8,82,

nalezeno: C, 63,43, H, 6,88, N, 8,92.

Příklad 55

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-2-(methoxykarbonyl)ethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

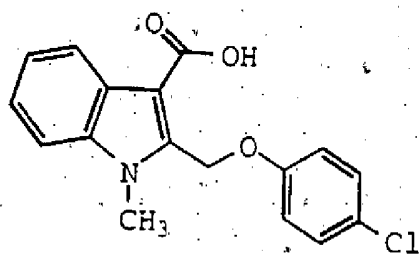
FD MS 373 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (%):

vypočteno: C, 64,26, H, 5,39, N, 3,75,
nalezeno: C, 64,55, H, 5,23, N, 3,79.

Příklad 56

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-karboxy-
-1H-indolu



NMR (DMSO) je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 315 (M^+).

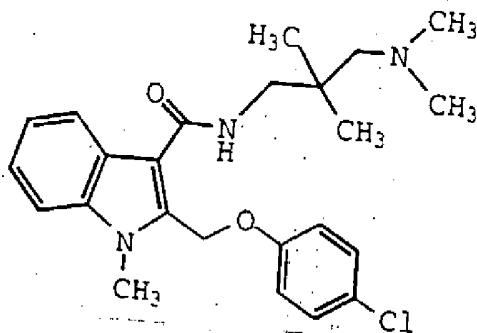
Elementární analýza pro $C_{17}H_{14}ClNO_3$ (%):

vypočteno: C, 64,67, H, 4,47, N, 4,44,

nalezeno: C, 64,84, H, 4,60, N, 4,54.

Příklad 57

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(3-
-dimethylamino-2,3-dimethylpropylamino)karbonyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FAB 426 (M^{-1}).

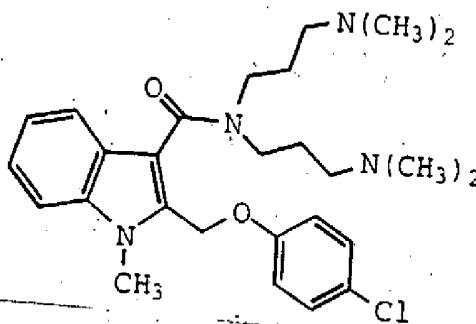
Elementární analýza pro $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 67,36, H, 7,07, N, 9,82,

nalezeno: C, 67,58, H, 6,79, N, 9,64.

Příklad 58

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/N,N-bis(3-dimethylaminopropyl)amino/karbonyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 483 (M^{-1}),

FAB MS 485 (M^{+1}).

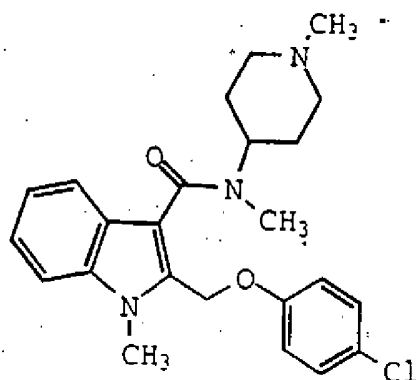
Elementární analýza pro $C_{27}H_{37}ClN_4O_2$ (%):

vypočteno: C, 66,86, H, 7,69, N, 11,55,

nalezeno: C, 66,91, H, 7,54, N, 11,69.

Příklad 59

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/N-methyl-N-(1-methylpiperid-4-yl)amino/karbonyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 427 (M^{+2}).

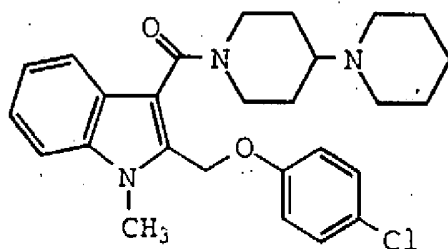
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 67,67, H, 6,63, N, 9,86,

nalezeno: C, 67,38, H, 6,90, N, 9,94.

Příklad 60

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl)karbonyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 465 (M^+).

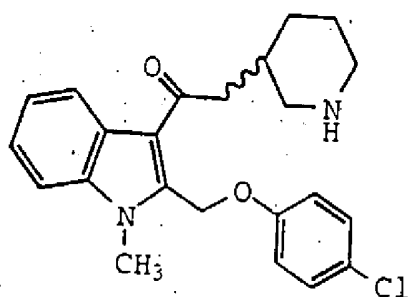
Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 69,59, H, 6,92, N, 9,02,

nalezeno: C, 69,47, H, 7,00, N, 9,22.

Příklad 61

Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-3-yl)acetyl]-1H-indolu.



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 396 (M^+).

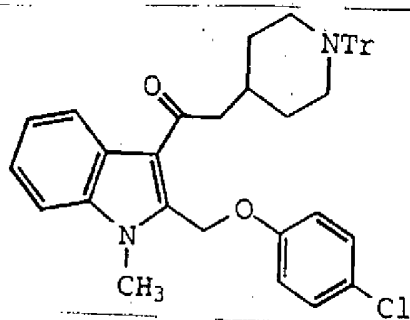
Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 69,60, H, 6,35, N, 7,06,

nalezeno: C, 69,71, H, 6,28, N, 7,20.

Příklad 62

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(1-tritylpiperid-4-yl)acetyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 638 (M^+).

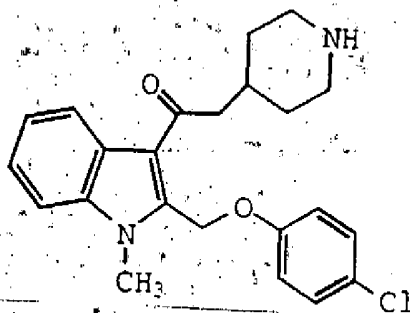
Elementární analýza pro $C_{42}H_{39}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 78,92, H, 6,15, N, 4,38,

nalezeno: C, 78,73, H, 6,15, N, 4,25.

Příklad 63

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-4-yl)acetyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 397 (M^{+1}).

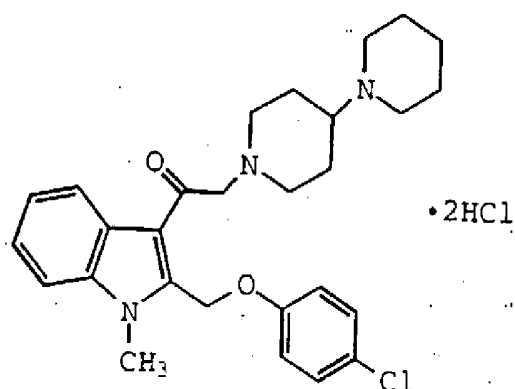
Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 69,60, H, 6,35, N, 7,06,

nalezeno: C, 69,34, H, 6,43, N, 6,86.

Příklad 64

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[4-
-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acetyl]-1H-indol-dihydro-
chloridu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 479 (M^+).

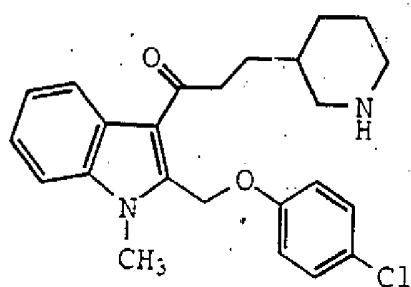
Elementární analýza pro $C_{28}H_{34}ClN_3O_2 \cdot 2 HCl$ (%):

vypočteno: C, 60,82, H, 6,56, N, 7,60,

nalezeno: C, 60,67, H, 6,70, N, 7,38.

Příklad 65

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/2-(piperid-3-yl)ethyl/karbonyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 411 (M^+).

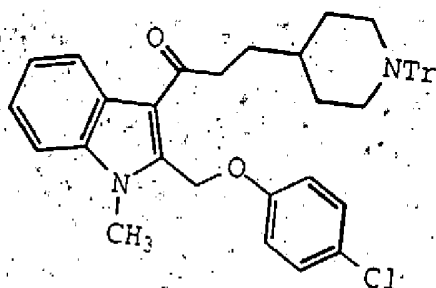
Elementární analýza pro $C_{24}H_{27}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 70,15, H, 6,67, N, 6,82,

nalezeno: C, 70,38, H, 6,39, N, 7,02:

Příklad 66

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(1-tritylpiperid-4-yl)ethyl/karbonyl]-1H-indolu



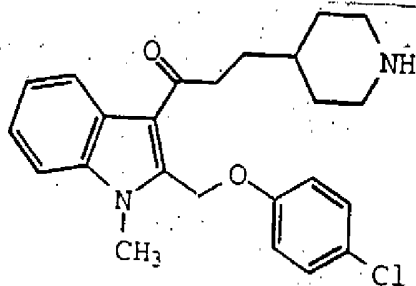
NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

C₄₃H₄₁ClN₂O₂ FD MS 652 (M⁺).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 67

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(1-piperid-4-yl)ethyl/karbonyl]-1H-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 411 (M⁺).

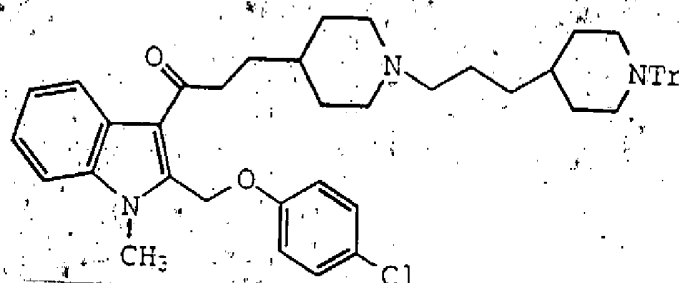
Elementární analýza pro $C_{24}H_{27}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 70,15, H, 6,62, N, 6,82,

nalezeno: C, 69,87, H, 6,54, N, 6,79.

Příklad 68

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-[3-/(1-tritylpiperid-4-yl)propyl/piperid-4-yl]]ethyl]-karbonyl]-1H-indolu



FD MS 779 (M^{+2}).

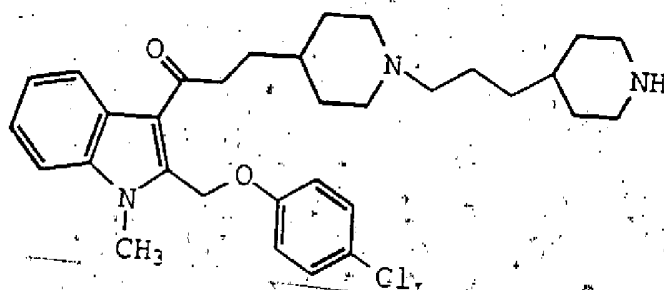
Elementární analýza pro $C_{51}H_{56}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 78,69, H, 7,25, N, 5,40,

nalezeno: C, 78,90, H, 7,34, N, 5,60.

Příklad 69A

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-[3-(piperid-4-yl)propyl/piperid-4-yl]]ethyl]karbonyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB 536(M^+).

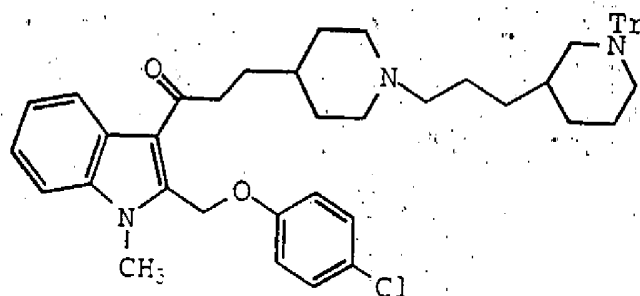
Exaktní hmotnost FAB ($\text{M}+1$) pro $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

vypočteno: 536,3044,

nalezeno: 536,3044.

Příklad 69B

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-(4-chlorfenoxy)propyl]piperid-3-yl]ethyl]-1H-indolu



FD MS 779 (M^{+2}).

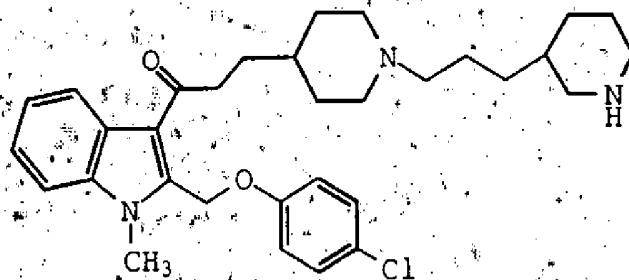
Elementární analýza pro $\text{C}_{51}\text{H}_{56}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 78,69, H, 7,25, N, 5,40,

nalezeno: C, 78,92, H, 7,41, N, 5,27.

Příklad 69C

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[[2-[1-
-3-(piperid-3-yl)propyl/piperid-4-yl]]ethyl]karbonyl]-
-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 536 (M^{+1}).

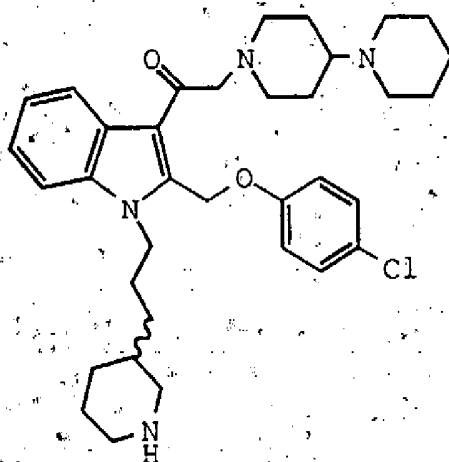
Elementární analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 71,69, H, 7,90, N, 7,84,

nalezeno: C, 71,45, H, 7,85, N, 7,61.

Příklad 70

Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-
-(piperid-3-yl)propyl]-3-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-
-yl/acetyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

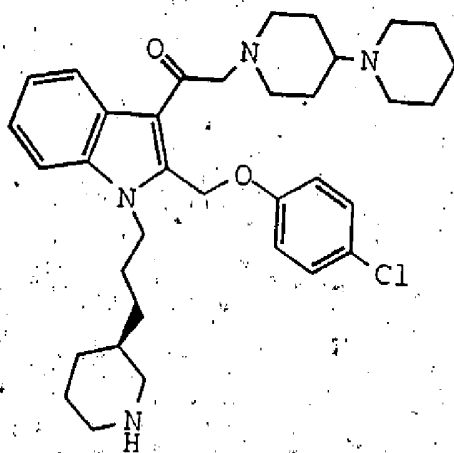
Exaktní hmotnost FAB (M^+) pro $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_2$:

vypočteno: 591,3466,

nalezeno: 591,3476.

Příklad 70A

Způsob přípravy (S)-2-[[4-(chlorfenoxy)methyl]-1-[3-
-(piperid-3-yl)propyl]-3-[[4-(piperid-1-yl)piperid-1-
-yl/acetyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB MS 591,3476 (M^+).

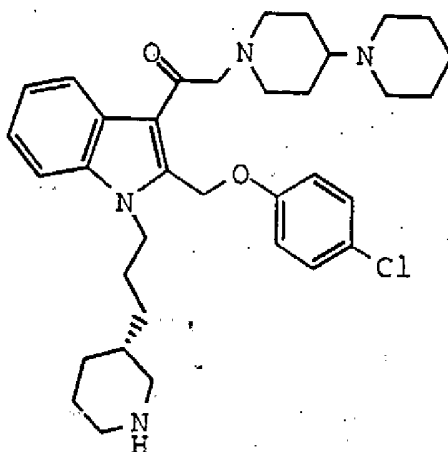
Elementární analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 71,10, H, 8,01, N, 9,48,

nalezeno: C, 70,82, H, 8,14, N, 9,23.

Příklad 70B

Způsob přípravy (R)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-
-(piperid-3-yl)propyl]-3-[/4-(piperid-1-yl)piperid-1-
-yl/acetyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

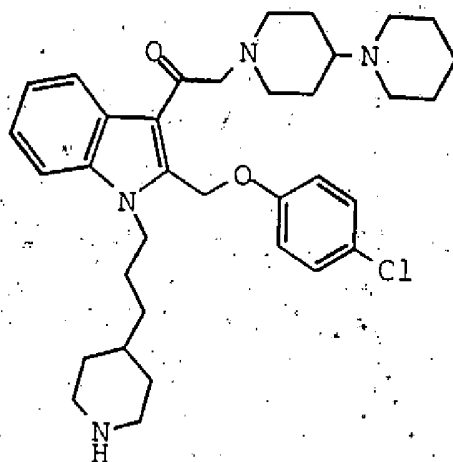
Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (%):

vypočteno: 591,3466,

nalezeno: 591,3458.

Příklad 71

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-4-yl)propyl]-3-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acetyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

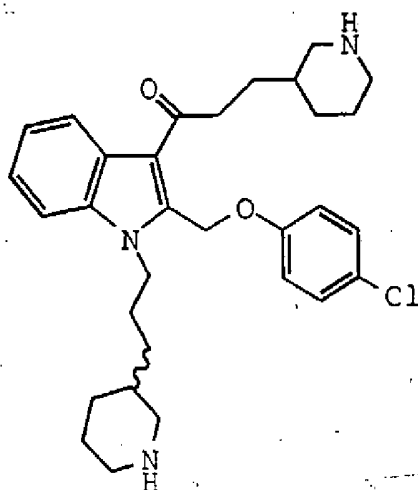
Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_2$:

vypočteno: 591,3466,

nalezeno: 591,3464.

Příklad 72

Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-[3-(piperidin-3-yl)propyl]-3-[3-(piperidin-3-yl)propanoyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

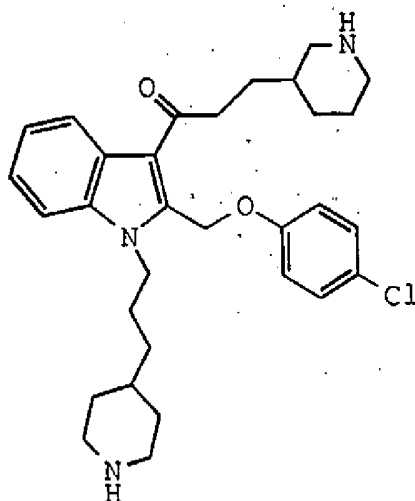
Exaktní hmotnost pro $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

vypočteno: 522,2887,

nalezeno: 522,2905.

Příklad 73

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-4-yl)propyl]-3-[3-(piperid-3-yl)propanoyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny ..

pojmenované v nadpisu.

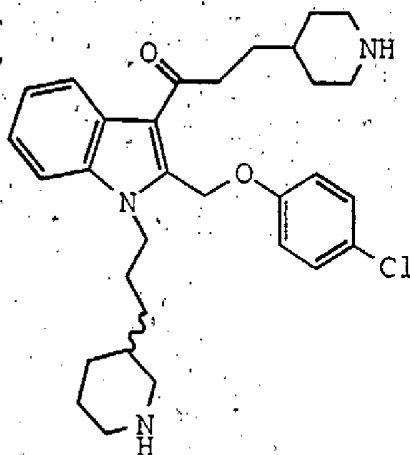
Exaktní hmotnost pro $C_{31}H_{41}ClN_3O_2$ (M^{+1}):

vypočteno: 522,2887,

nalezeno: 522,2910.

Příklad 74

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-3-[3-(piperid-4-yl)propanoyl]-1H-indolu



IC a NMR ($CDCl_3$) jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB MS 522 (M^{+1}).

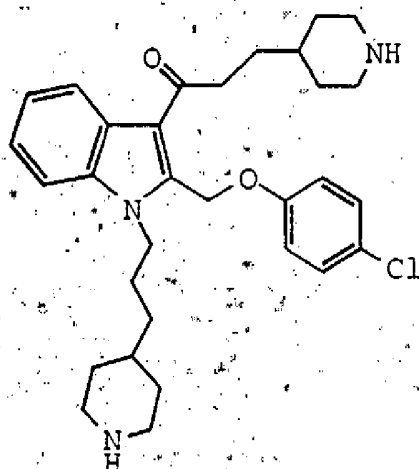
Elementární analýza pro $C_{31}H_{40}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 71,31, H, 7,72, N, 8,05,

nalezeno: C, 71,04, H, 7,89, N, 7,78.

Příklad 75

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-4-yl)propyl]-3-[3-(piperid-4-yl)propanoyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 522 (M^{+1}).

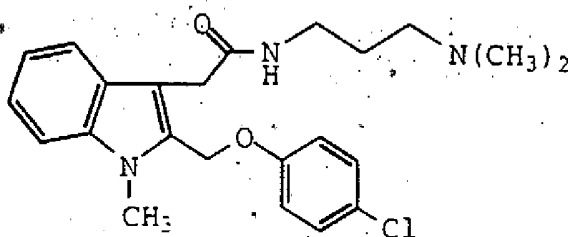
Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 71,31, H, 7,72, N, 8,05,

nalezeno: C, 71,10, H, 7,66, N, 7,97.

Příklad 76

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-methyl-3-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

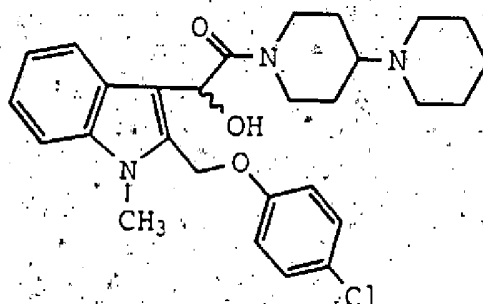
FD MS 413 (M^{+}).

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%):

vypočteno: C, 66,74, H, 6,82, N, 10,15,
nalezeno: C, 66,89, H, 6,96, N, 10,11.

Příklad 77

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[1-hydroxy-1-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl]karbonyl]-methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

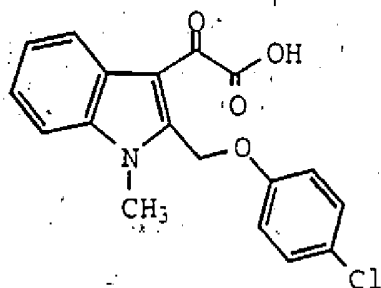
FD MS 495 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 67,80, H, 6,91, N, 8,47,
nalezeno: C, 67,86, H, 6,90, N, 8,45.

Příklad 78

Způsob přípravy kyseliny 2-[1-methyl-2-/(4-chlorfenoxy)-methyl/indol-3-yl]glyoxylové



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 343 (M⁺).

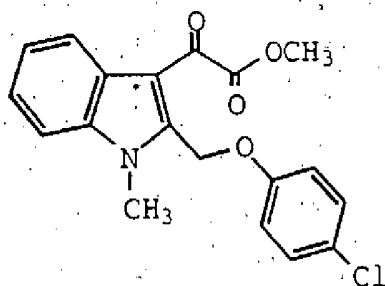
Elementární analýza pro C₁₈H₁₄ClNO₄ (%):

vypočteno: C, 62,89, H, 4,11, N, 4,07,

nalezeno: C, 63,15, H, 4,37, N, 3,92.

Příklad 79

Způsob přípravy methyl-[2-[1-methyl-2-((4-chlorfenoxy)-methyl/indol-3-yl]glyoxylátu]



NMR (CDCl₃) a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

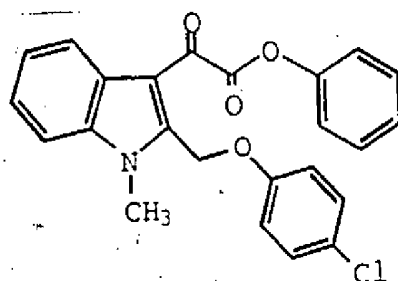
Exaktní hmotnost FAB (M⁺¹) pro C₁₉H₁₇ClNO₄:

vypočteno: 358,0846,

nalezeno: 358,0818.

Příklad 80

Způsob přípravy fenyl-[2-[1-methyl-2-((4-chlorfenoxy)methyl)-indol-3-yl]glyoxylátu]



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 419 (M^+).

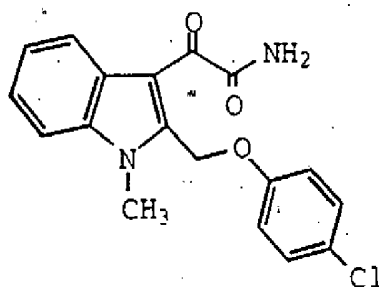
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ (%):

vypočteno: C, 68,66; H, 4,32, N, 3,34,

nalezeno: C, 68,90, H, 4,49, N, 3,33.

Příklad 81

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-(2-amino-1,2-ethandionyl)-1H-indolu



NMR (DMSO) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 342 (M^+).

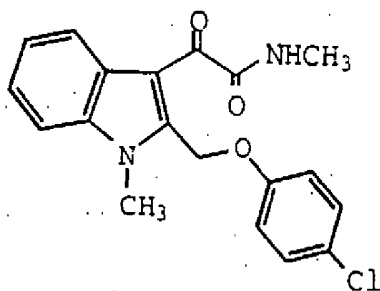
Elementární analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 63,07, H, 4,41, N, 8,17,

nalezeno: C, 63,36, H, 4,50, N, 8,18.

Příklad 82

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-(2-methylamino-1,2-ethandionyl)-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 357 (M^{+1}).

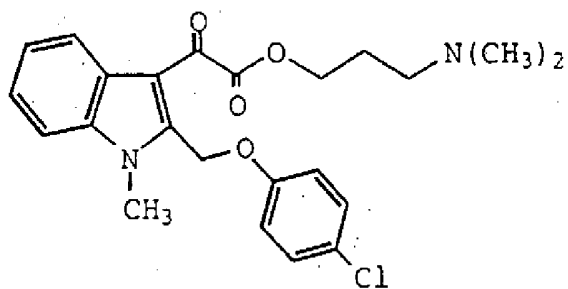
Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 63,96, H, 4,80, N, 7,85,

nalezeno: C, 63,97, H, 4,83, N, 7,82.

Příklad 83

Způsob přípravy 3-dimethylaminopropyl-[2-[1-methyl-2-(4-chlorfenoxy)methyl/indol-3-yl]glyoxylátu]



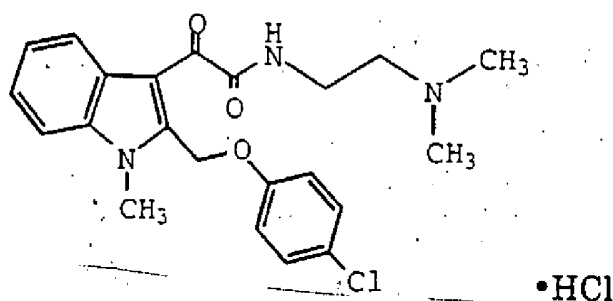
NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

$C_{23}H_{25}ClN_2O_4$: FAB 429 (M^+).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 84

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/2-(dimethylamino)ethylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 413 (M^+).

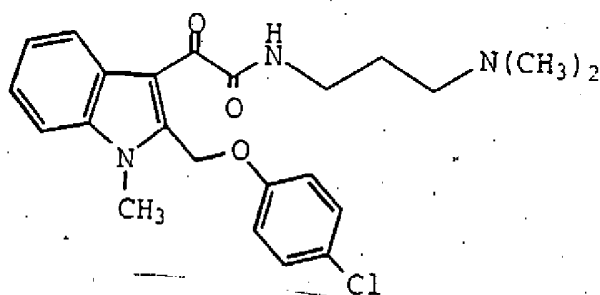
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}ClN_3O_3 \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 58,67, H, 5,59, N, 9,33,

nalezeno: C, 58,38, H, 5,82, N, 9,48.

Příklad 85

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

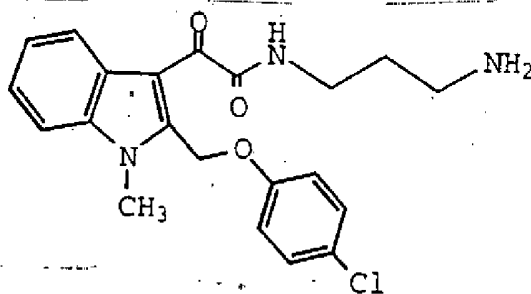
Exaktní hmotnost FAB (M^{+1}) pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3$:

vypočteno: 428,1741,

nalezeno: 428,1738.

Příklad 86

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(3-aminopropylamino)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 399 (M^{+}).

Elementární analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (%):

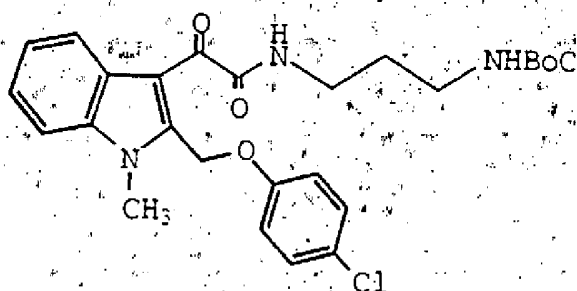
vypočteno: C, 63,08, H, 5,55, N, 10,51,

nalezeno: C, 69,53, H, 6,18, N, 11,70.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 87

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/3-
-(terc.-butoxykarbonylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-
-indolu



IČ, NMR, a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 499 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 175 až 176 °C.

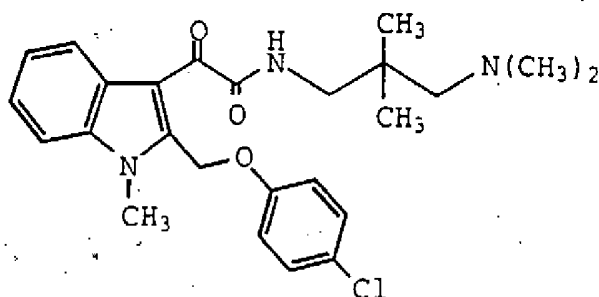
Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}ClN_3O_5$ (%):

vypočteno: C, 62,46, H, 6,05, N, 8,40,

nalezeno: C, 62,19, H, 6,08, N, 8,27.

Příklad 88

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/2,2-
-dimethyl-3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-
-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 455 (M⁺).

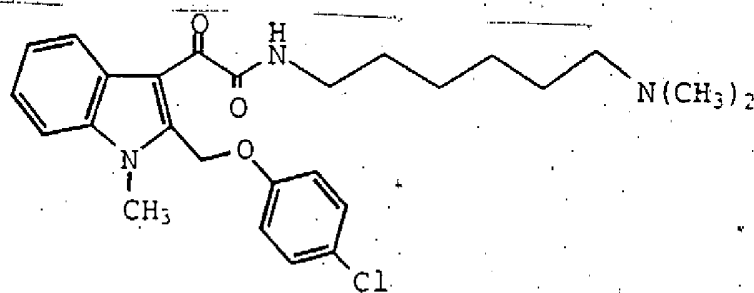
Elementární analýza pro C₂₅H₃₀ClN₃O₃ (%):

vypočteno: C, 65,85, H, 6,63, N, 9,22,

nalezeno: C, 65,62, H, 6,76, N, 9,12.

Příklad 89

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/6-(dimethylamino)hexylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

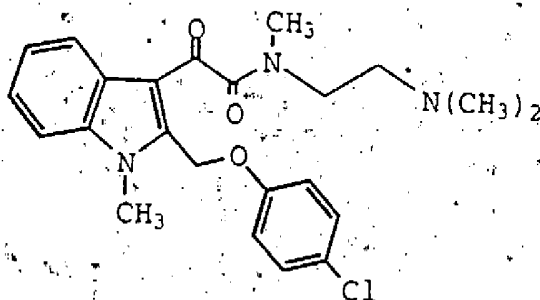
Exaktní hmotnost FAB (M⁺¹) pro C₂₇H₃₃ClN₃O₃:

vypočteno: 470,2210,

nalezeno: 470,2196.

Příklad 90

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-2-(dimethylamino)ethylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR, UV, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 427 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 142 až 143 °C.

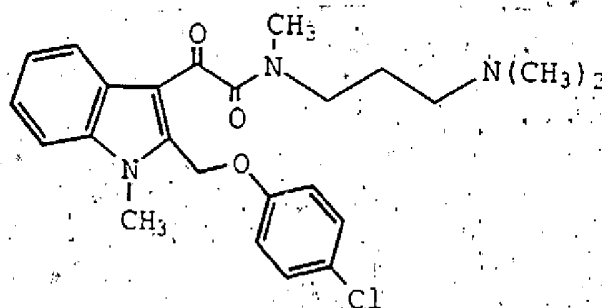
Elementární analýza pro $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 64,56, H, 6,12, N, 9,82,

nalezeno: C, 64,82, H, 6,32, N, 9,89.

Příklad 91

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

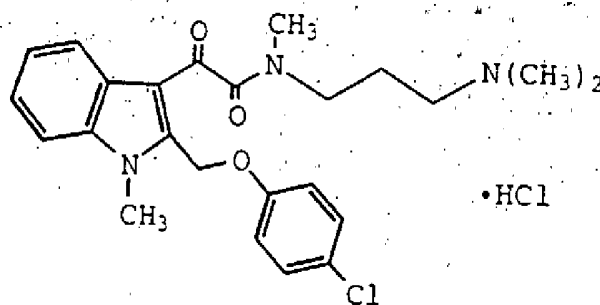
Exaktní hmotnost FAB (M^+) pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_3$:

vypočteno: 442,1897,

nalezeno: 442,1904.

Příklad 92

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 441 (M^+).

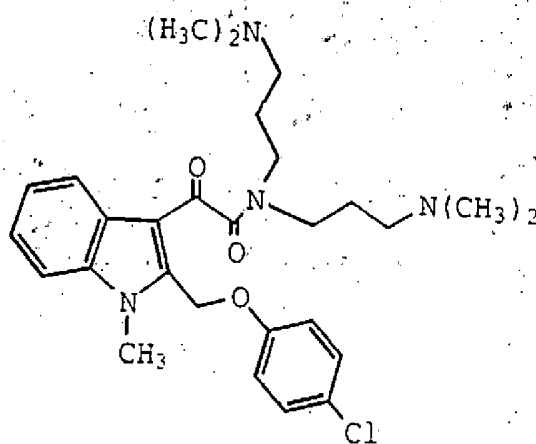
Exaktní hmotnost FAB (M^{+1}) pro $C_{24}H_{29}ClN_3O_3$:

vypočteno: 442,1897,

nalezeno: 442,1895.

Příklad 93

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-[bis-/3-(dimethylamino)propyl/amino]-1,2-ethandionyl]-1H-indolu.



NMR ($CDCl_3$) jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 512 (M^+).

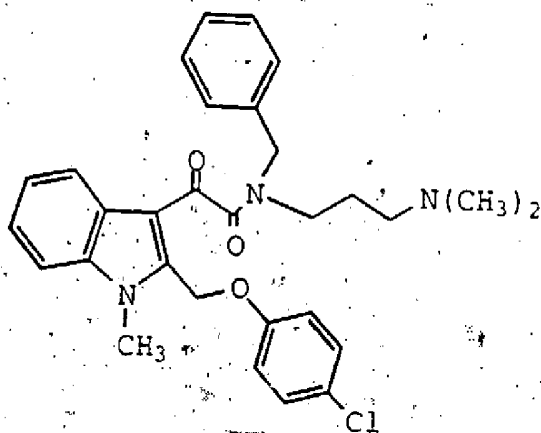
Elementární analýza pro $C_{28}H_{37}ClN_4O_3$ (%):

vypočteno: C, 65,55, H, 7,27, N, 10,92,

nalezeno: C, 65,85, H, 7,46, N, 11,04.

Příklad 94

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-benzyl-3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IC, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 517 (M^+).

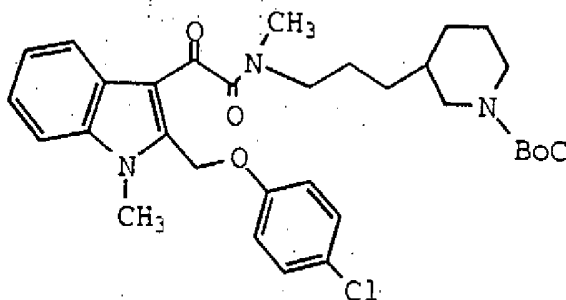
Elementární analýza pro $C_{30}H_{32}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 69,55, H, 6,23, N, 8,11,

nalezeno: C, 69,82, H, 6,31, N, 8,13.

Příklad 95

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-[N-methyl-3-/1-(terc.-butoxykarbonyl)piperid-3-yl/propyl-amino]-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 581 (M^+).

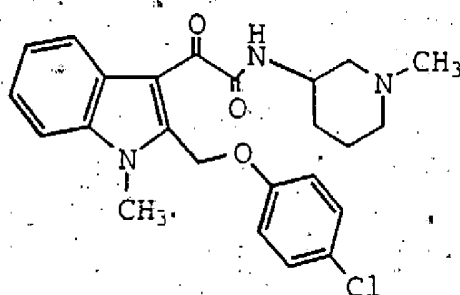
Elementární analýza pro $C_{32}H_{40}ClN_3O_5$ (%):

vypočteno: C, 66,02, H, 6,93, N, 7,22,

nalezeno: C, 65,91, H, 7,14, N, 7,08.

Příklad. 96

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(1-methylpiperid-3-yl)amino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 439 (M^+).

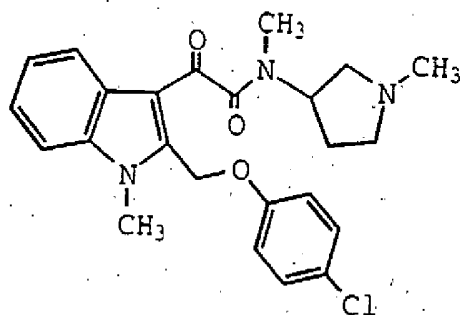
Elementární analýza pro $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 65,52, H, 5,96, N, 9,55,

nalezeno: C, 65,80, H, 5,96, N, 9,56.

Příklad 97

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(N-methyl-(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino/-1,2-ethandionyl)-1H-indolu



IČ, NMR, a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 439 (M^+).

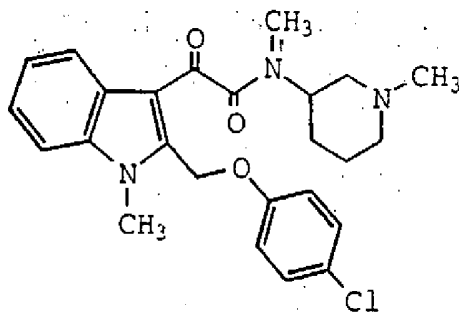
Elementární analýza pro $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 65,52, H, 5,96, N, 9,55,

nalezeno: C, 65,54, H, 6,03, N, 9,69.

Příklad 98

Způsob přípravy (RS)-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/N-methyl-(1-methylpiperid-3-yl)amino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu.



IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453 (M^+).

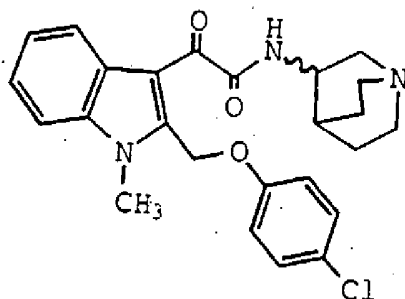
Elementární analýza pro $C_{25}H_{28}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 66,14, H, 6,22, N, 9,26,

nalezeno: C, 65,86, H, 6,17, N, 9,29.

Příklad 99

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-(chinuklidin-3-yl)amino]-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 451 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 204 až 205 °C.

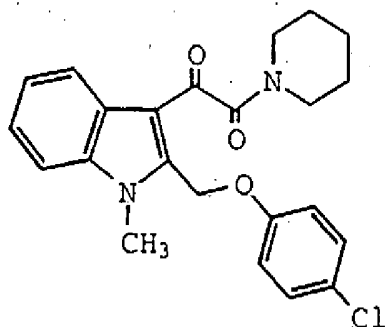
Elementární analýza pro $C_{25}H_{26}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 66,44, H, 5,80, N, 9,30,

nalezeno: C, 66,37, H, 5,88, N, 9,37.

Příklad 100

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-(piperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 410 (M^+).

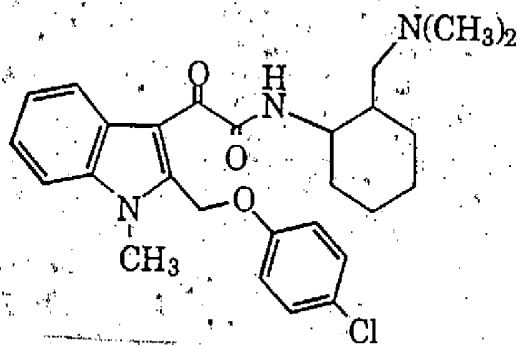
Elementární analýza pro $C_{23}H_{23}ClN_2O_3$ (%):

vypočteno: C, 67,22, H, 5,64, N, 6,82,

nalezeno: C, 67,50, H, 5,81, N, 6,63.

Příklad 101

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/2-(dimethylaminomethyl)cyklohexylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (DMSO) jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 481 (M^+).

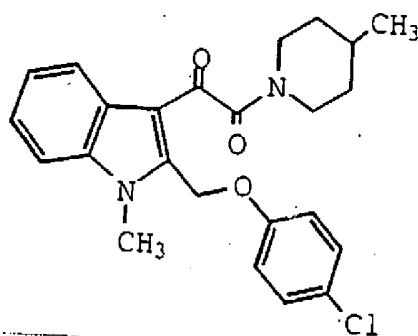
Elementární analýza pro $C_{27}H_{32}ClN_3O_3 \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 62,55, H, 6,42, N, 8,10,

nalezeno: C, 62,56, H, 6,44, N, 8,06.

Příklad 102

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-methylpiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 424 (M^+).

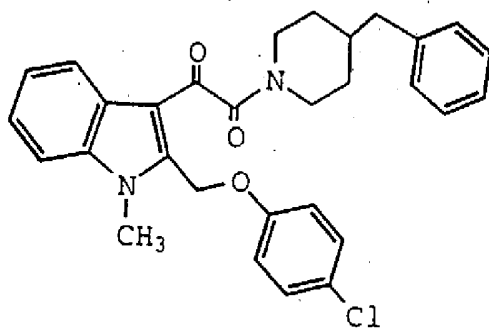
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 67,84, H, 5,93, N, 6,59,

nalezeno: C, 68,04, H, 5,85, N, 6,74.

Příklad 103

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-benzylpiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 500 (M^+).

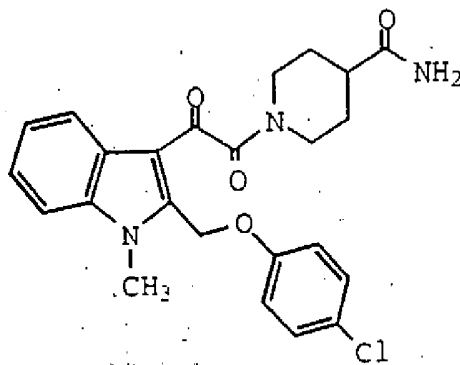
Elementární analýza pro $C_{30}H_{29}ClN_2O_3$ (%):

vypočteno: C, 71,92, H, 5,83, N, 5,59,

nalezeno: C, 71,69, H, 5,74, N, 5,38.

Příklad 104

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-aminokarbonylpiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR, UV, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 220 až 221 °C.

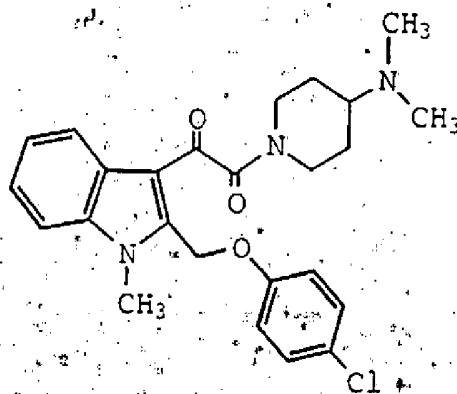
Elementární analýza pro $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$ (%):

vypočteno: C, 63,50, H, 5,33, N, 9,26,

nalezeno: C, 63,45, H, 5,50, N, 9,18.

Příklad 105

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-dimethylaminopiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

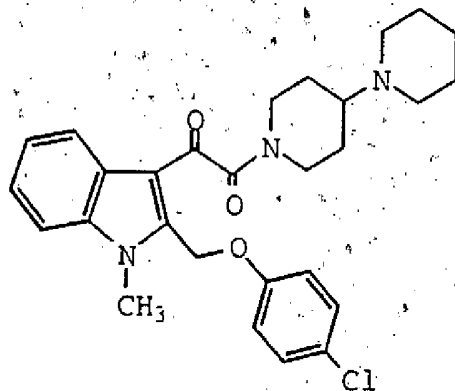
Exaktní hmotnost FAB (M⁺) pro C₂₅H₂₉ClN₃O₃:

vypočteno: 454,1897,

nalezeno: 454,1882.

Příklad 106

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-methyl-3-[2-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indol-3-yl]-1H-indolu



NMR (CDCl₃) a IČ jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 493 (M⁺).

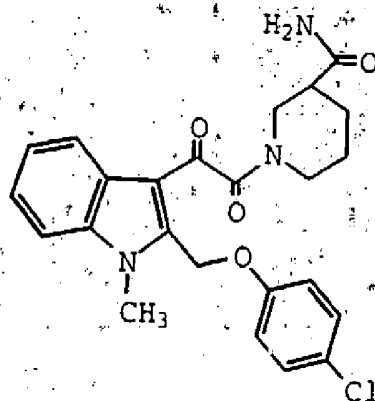
Elementární analýza pro C₂₈H₃₂ClN₃O₃ .(%):

vypočteno: C, 68,07, H, 6,53, N, 8,51,

nalezeno: C, 67,97, H, 6,66, N, 8,27.

Příklad 107

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(3-aminokarbonylpiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IC, NMR, a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453.

Sloučenina má teplotu tání 229 až 230 °C.

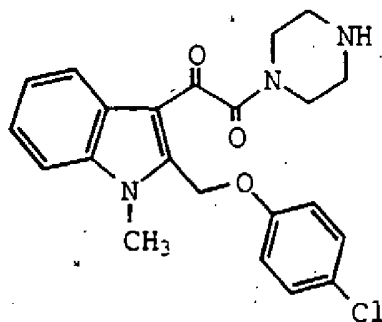
Elementární analýza pro $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$ (%):

vypočteno: C, 63,50, H, 5,33, N, 9,26,

nalezeno: C, 63,53, H, 5,44, N, 9,04.

Příklad 108

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(piperazin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 411 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 168 až 169 °C.

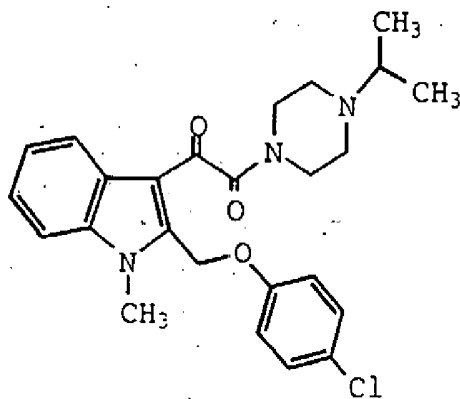
Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 64,15, H, 5,38, N, 10,20,

nalezeno: C, 63,95, H, 5,36, N, 10,08.

Příklad 109

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-methyl-3-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453 (M^+).

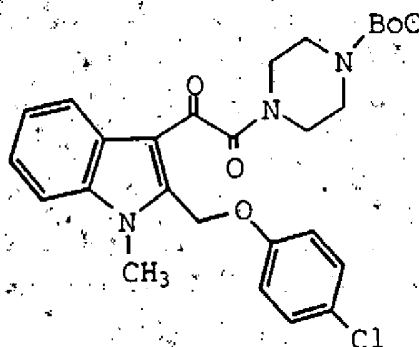
Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 66,15, H, 6,22, N, 9,26,

nalezeno: C, 65,94, H, 6,48, N, 8,97.

Příklad 110

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-(terc.-butoxykarbonyl)piperazin-1-yl]-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IC, NMR, a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 511 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 200 až 201 °C.

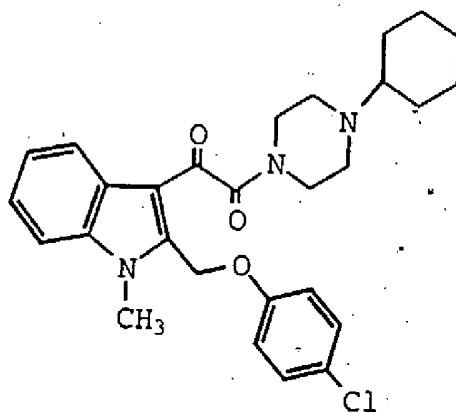
Elementární analýza pro $C_{27}H_{30}ClN_3O_5$ (%):

vypočteno: C, 63,34, H, 5,91, N, 8,21,

nalezeno: C, 63,10, H, 5,80, N, 7,98.

Příklad 111

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 493 (M^+).

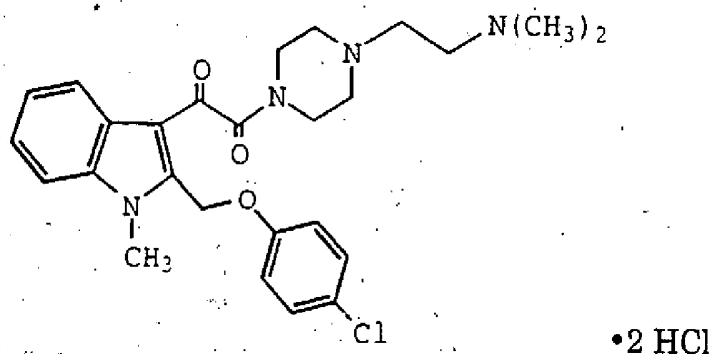
Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (%):

vypočteno: C, 68,07, H, 6,53, N, 8,50,

nalezeno: C, 67,81, H, 6,60, N, 8,24.

Příklad 112

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-
-(2-dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl/-1,2-ethandionyl]-1H-
-indol-dihydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 482 (M^+).

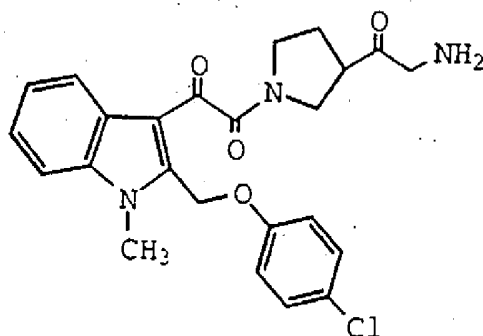
Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 2 \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 56,17, H, 5,98, N, 10,07,

nalezeno: C, 56,47, H, 6,07, N, 10,05.

Příklad 113

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(3-aminoacetylpyrrolidin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453 (M^+).

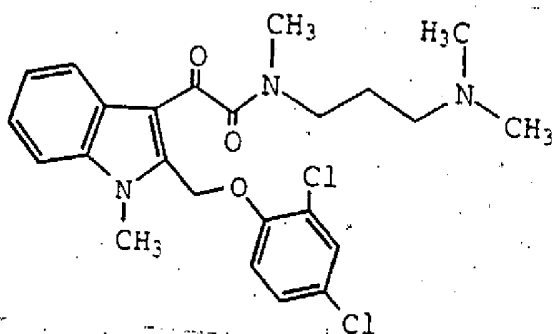
Elementární analýza pro $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$ (%):

vypočteno: C, 63,50, H, 5,33, N, 9,26,

nalezeno: C, 63,75, H, 5,37, N, 9,21.

Příklad 114

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-/N-methyl-3-(dimethylamino)propylamino/-1,2-ethandionyl]-1H-
-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

UV je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 475 (M^+).

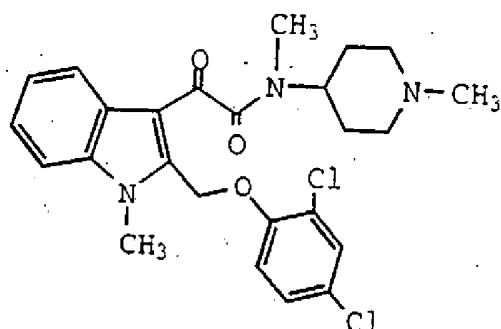
Elementární analýza pro $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 60,51, H, 5,71, N, 8,82,

nalezeno: C, 60,69, H, 5,80, N, 8,77.

Příklad 115

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-/N-methyl-(1-methylpiperid-4-yl)amino/-1,2-ethandionyl]-
-1H-indolu



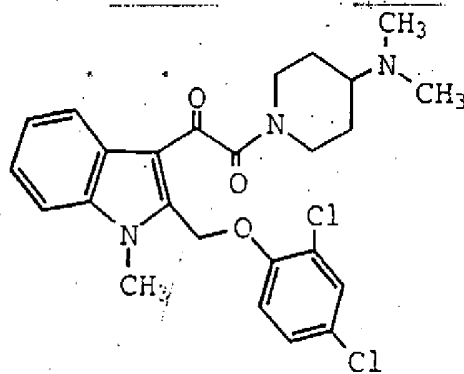
NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ FD MS 487 (M^+).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 116

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(N,N-dimethylamino)piperidin-1-yl]-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

UV je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 487,489 (M^+).

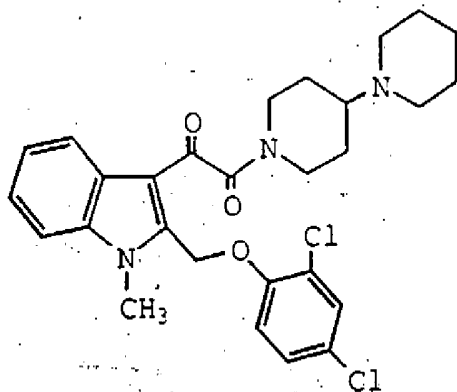
Elementární analýza pro $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 61,48, H, 5,57, N, 8,60,

nalezeno: C, 61,75, H, 5,63, N, 8,59.

Příklad 117

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-
-(4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-
-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 527,529 (M^+).

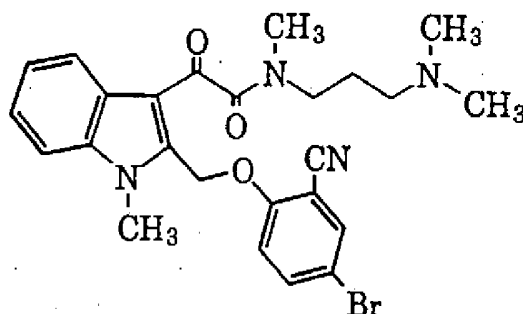
Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}Cl_2N_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 63,64, H, 5,91, N, 7,95,

nalezeno: C, 63,82, H, 6,08, N, 7,85.

Příklad 118

Způsob přípravy 2-[(2-kyan-4-bromfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[2-/N-methyl-(3-dimethylaminopropyl)amino/-1,2-ethandionyl]-
-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 511,513 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{25}H_{27}BrN_4O_3 \cdot 0,5 H_2O$ (%):

vypočteno: C, 57,70, H, 5,42, N, 10,75,

nalezeno: C, 57,56, H, 5,36, N, 10,60.

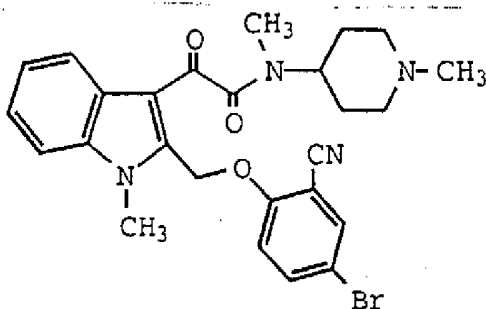
Exaktní hmotnost pro $C_{25}H_{27}BrN_4O_3$:

vypočteno: 511,1332,

nalezeno: 511,1345.

Příklad 119

Způsob přípravy 2-[(2-kyan-4-bromfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[2-/N-methyl-(1-methylpiperid-4-yl)amino/-1,2-ethan-
dionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 522,524 (M^+).

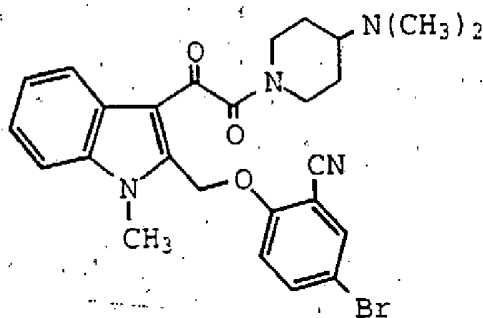
Elementární analýza pro $C_{26}H_{27}BrN_4O_3$ (%):

vypočteno: C, 59,66, H, 5,20, N, 10,70,

nalezeno: C, 59,38, H, 5,24, N, 10,49.

Příklad 120

Způsob přípravy 2-[(2-kyan-4-bromfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[2-(4-dimethylaminopiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-
-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 522,524 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{27}BrN_4O_3 \cdot 0,5 H_2O$:

vypočteno: C, 58,65, H, 5,30, N, 10,52,

nalezeno: C, 58,61, H, 5,21, N, 10,42.

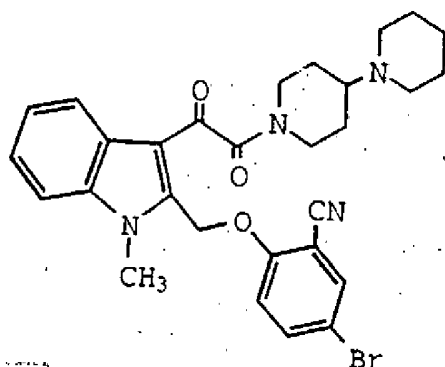
Exaktní hmotnost pro $C_{26}H_{28}BrN_4O_3$:

vypočteno: 523,1345,

nalezeno: 523,1365.

Příklad 121

Způsob přípravy 2-[(2-kyan-4-bromfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/-1,2-ethandionyl]-1H-
-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 563,565 (M^+).

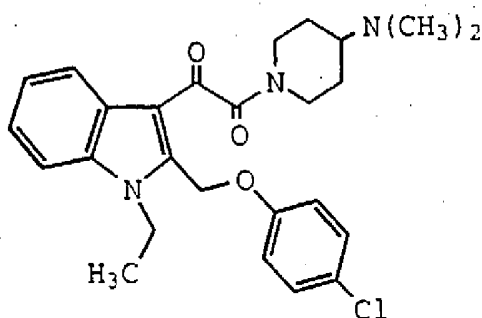
Elementární analýza pro $C_{29}H_{31}BrN_4O_3$ (%):

vypočteno: C, 61,81, H, 5,54, N, 9,94,

nalezeno: C, 61,56, H, 5,62, N, 9,91.

Příklad 122

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-ethyl-3-[2-(4-
-dimethylaminopiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 467.

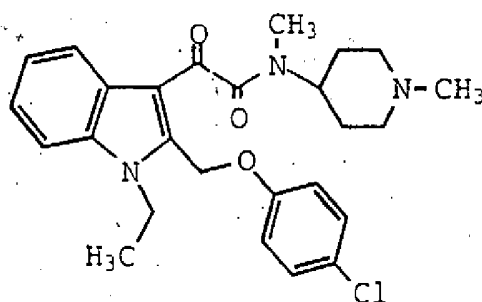
Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 66,73, H, 6,46, N, 8,98,

nalezeno: C, 66,88, H, 6,57, N, 8,90.

Příklad 123

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-ethyl-3-[2-/N-methyl-(1-methylpiperid-4-yl)amino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 467.

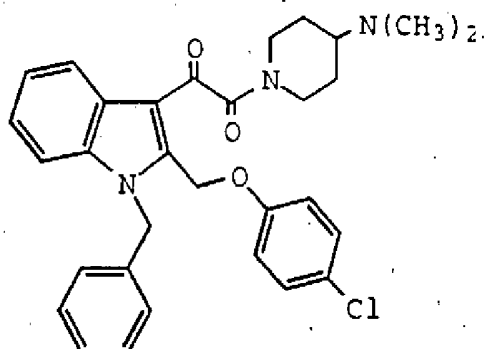
Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 66,73, H, 6,46, N, 8,98,

nalezeno: C, 66,90, H, 6,70, N, 9,03.

Příklad 124

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-benzyl-3-[2-(4-dimethylaminopiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 529.

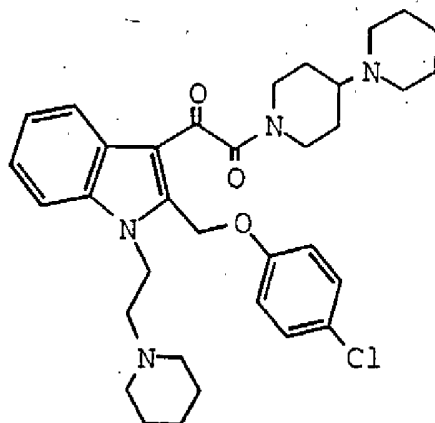
Elementární analýza pro $C_{31}H_{32}ClN_3O_3$ (%):

vypočteno: C, 70,24, H, 6,08, N, 7,93,

nalezeno: C, 70,26, H, 6,18, N, 7,73.

Příklad 125

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-(2-piperid-1-ylethyl)-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

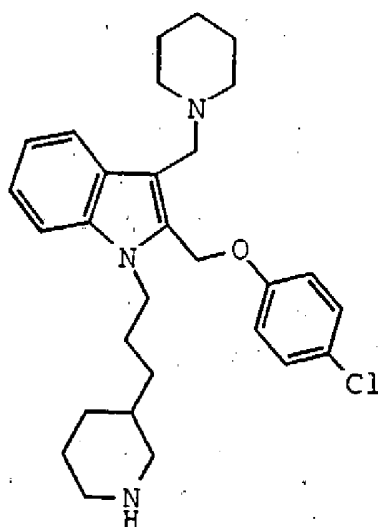
Exaktní hmotnost FAB pro $C_{34}H_{44}ClN_4O_5$:

vypočteno: 591,3102,

nalezeno: 591,3100.

Příklad 126

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-3-(piperid-1-ylmethyl)-1H-indolu

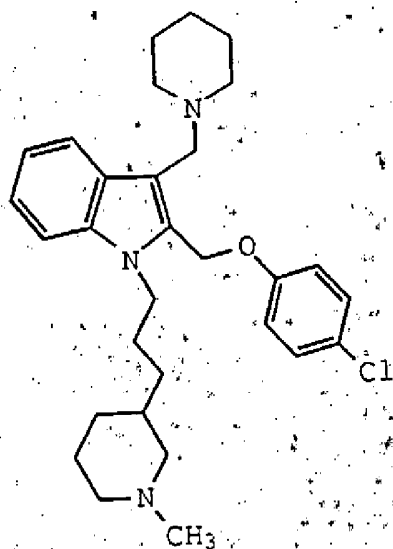


NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 127

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(1-methylpiperid-3-yl)propyl]-3-(piperid-1-ylmethyl)-1H-indolu

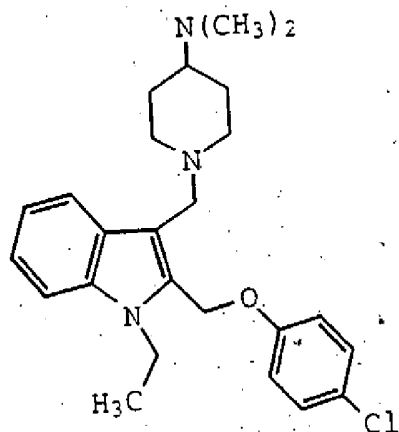


NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 128

Způsob přípravy 2-[[4-chlorfenoxy)methyl]-1-ethyl-3-[[4-(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indol-1-yl]methyl]-1H-indolu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 425 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 115 až 116 °C.

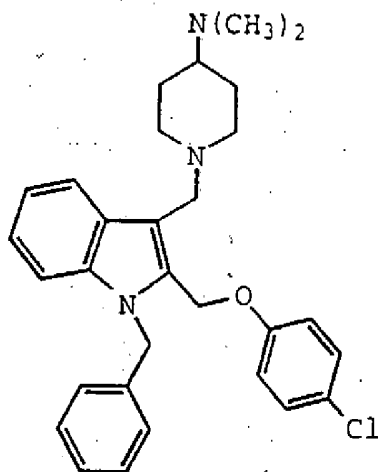
Elementární analýza pro $C_{25}H_{32}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 70,49, H, 7,57, N, 9,86,

nalezeno: C, 70,70, H, 7,67, N, 9,80.

Příklad 129

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-benzyl-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 488 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 127 až 128 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{34}ClN_3O$ (%):

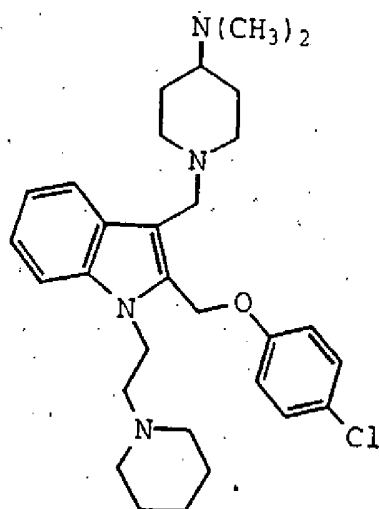
vypočteno: C, 73,83, H, 7,02, N, 8,61,

nalezeno: C, 73,77, H, 7,21, N, 8,66.

Příklad 130

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-

-indolu



NMR (CDCl₃) jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

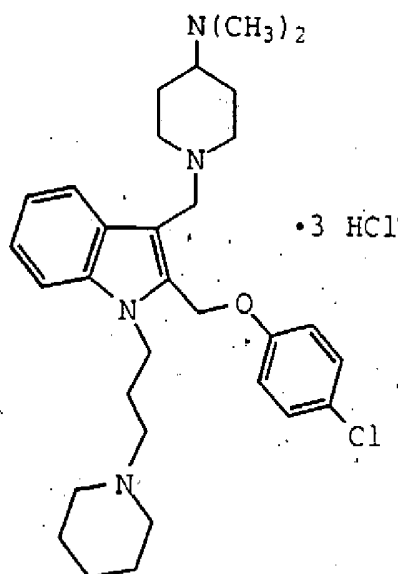
Exaktní hmotnost pro C₃₀H₄₂ClN₄O:

vypočteno: 509,3047,

nalezeno 509,3018.

Příklad 131

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-1-yl)propyl]-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H--indol-trihydrochloridu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 523 (M^{+1}).

Sloučenina má teplotu tání 240 až 242 °C.

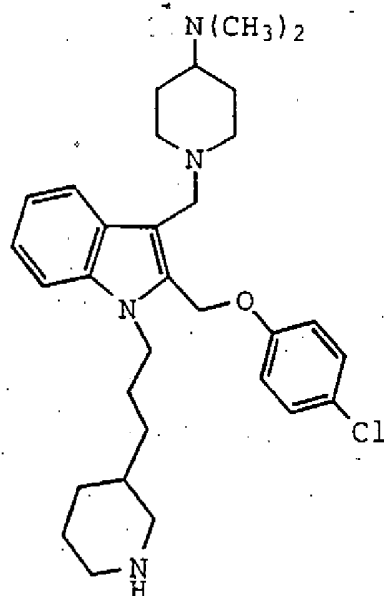
Elementární analýza pro $C_{31}H_{43}ClN_4O \cdot 3 HCl$ (%):

vypočteno: C, 58,86, H, 7,33, N, 8,86,

nalezeno: C, 58,66, H, 7,09, N, 8,77.

Příklad 132

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



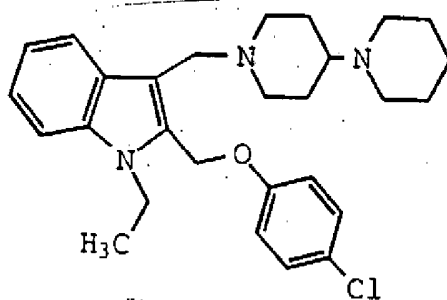
NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

$\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}$: FD MS 522 (M^+).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 133

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-ethyl-3-[/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/methyl]-1H-indolu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 465 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 130 až 131 °C.

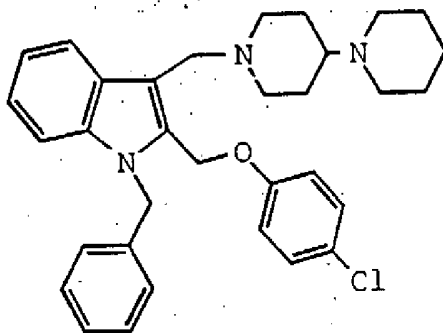
Elementární analýza pro $C_{28}H_{36}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 72,16, H, 7,79, N, 9,02,

nalezeno: C, 72,12, H, 7,78, N, 8,86.

Příklad 134

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-benzyl-3-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/methyl]-1H-indolu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 527 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 153 až 154 °C.

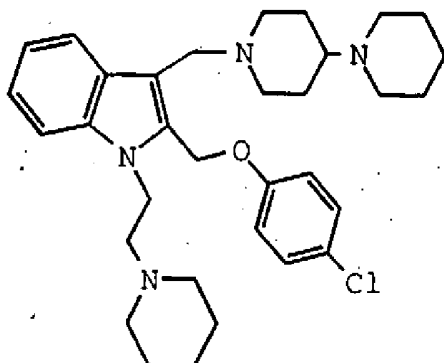
Elementární analýza pro $C_{33}H_{38}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 75,05, H, 7,25, N, 7,96,

nalezeno: C, 75,25, H, 7,40, N, 8,08.

Příklad 135

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-3-[4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/methyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 548 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 102 až 103 °C.

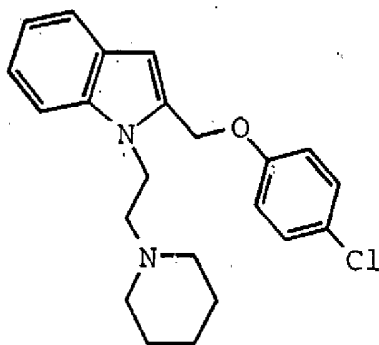
Elementární analýza pro $C_{33}H_{45}ClN_4O$ (%):

vypočteno: C, 72,17, H, 8,26, N,10,20,

nalezeno: C, 72,12, H, 8,31, N,10,17.

Příklad 136

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+),

FAB MS 369 (M^{+1}).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O$ (%):

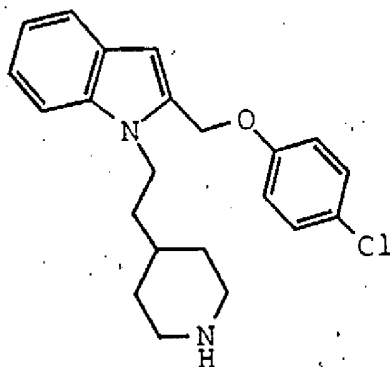
vypočteno: C, 71,63, H, 6,83, N, 7,59;

nalezeno: C, 71,93, H, 7,28, N, 7,22.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 137

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[2-(piperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^{+}).

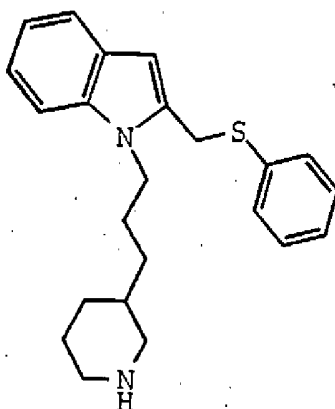
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 71,63, H, 6,83, N, 7,59,

nalezeno: C, 71,66, H, 6,86, N, 7,87.

Příklad 138

Způsob přípravy 2-[(fenylthio)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 364 (M^{++}).

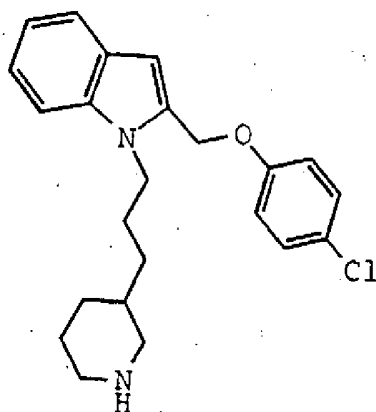
Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$ (%):

vypočteno: C, 75,78, H, 7,75, N, 7,69,

nalezeno: C, 75,70, H, 7,73, N, 7,86.

Příklad 139

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperidin-3-yl)propyl]-1H-indolu



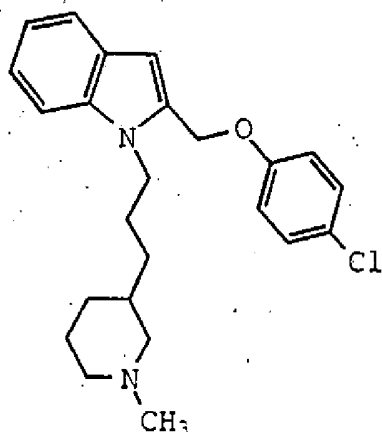
NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé

podle chromatografických metod.

Příklad 140

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(1-methyl-piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 97 až 98 °C.

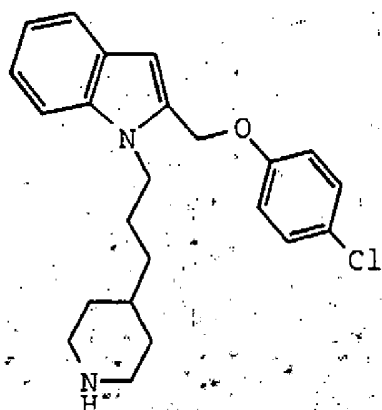
Elementární analýza pro $C_{24}H_{29}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,62, H, 7,36, N, 7,06,

nalezeno: C, 72,59, H, 7,48, N, 7,14.

Příklad 141

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-4-yl)propyl]-1H-indolu



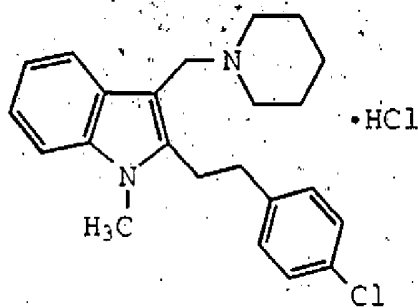
NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$: FD MS 382 (M^+).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 142

Způsob přípravy 2-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 366 (M^+).

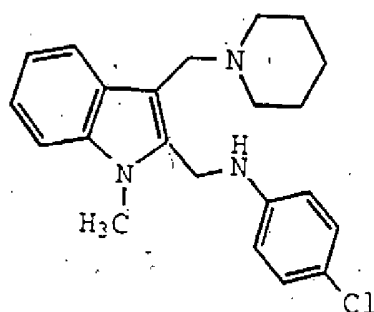
Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno: C, 68,48, H, 7,00, N, 6,94,

nalezeno: C, 68,26, H, 6,87, N, 6,75.

Příklad 143

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenylamino)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 367 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 169 °C.

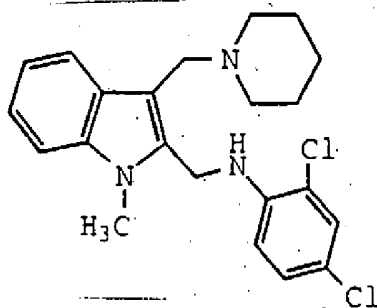
Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}ClN_3$ (%):

vypočteno: C, 71,82, H, 7,12, N, 11,42,

nalezeno: C, 71,60, H, 7,05, N, 11,46.

Příklad 146

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenylamino)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 401,403 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 147 až 148 °C.

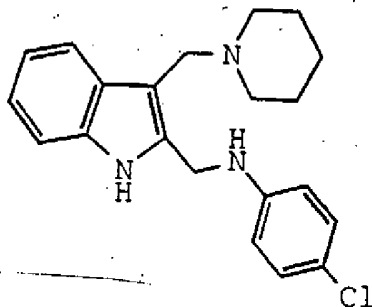
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}Cl_2N_3$ (%):

vypočteno: C, 65,67, H, 6,26, N, 10,44,

nalezeno: C, 65,48, H, 6,30, N, 10,59.

Příklad 147

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenylamino)methyl]-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 353,354 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 135 °C.

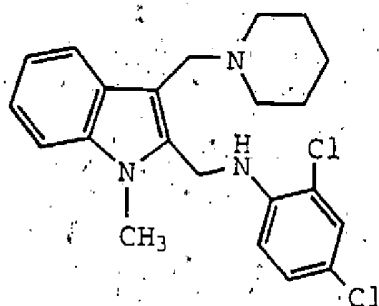
Elementární analýza pro $C_{21}H_{24}ClN_3$:

vypočteno: C, 71,27, H, 6,84, N, 11,87,

nalezeno: C, 71,90, H, 7,17, N, 12,02.

Příklad 148

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenylamino)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 401 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 147 až 148 °C.

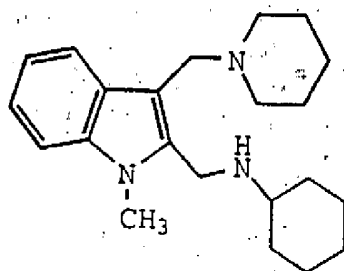
Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3$ (%):

vypočteno: C, 65,47, H, 6,26, N, 10,44,

nalezeno: C, 65,48, H, 6,30, N, 10,59.

Příklad 149

Způsob přípravy 2-[(cyklohexylamino)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 339 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 162 až 164 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{33}N_3$ (%):

vypočteno: C, 77,83, H, 9,80, N, 12,38,

nalezeno: C, 75,98, H, 9,11, N, 12,67.

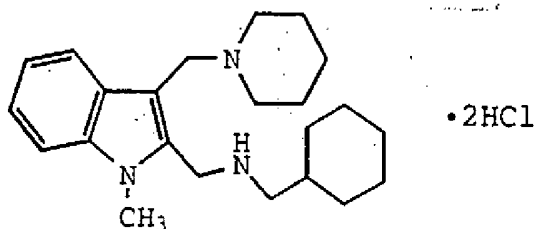
Exaktní hmotnost FAB pro $C_{22}H_{34}N_3$:

vypočteno: 340,2753,

nalezeno: 340,2770.

Příklad 150

Způsob přípravy 2-[(cyklohexylmethylamino)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-dihydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 354,390 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 159 až 161 °C.

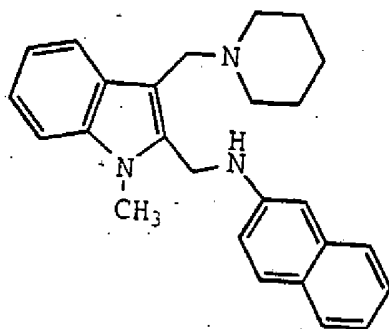
Elementární analýza pro $C_{23}H_{35}N_3 \cdot 2 HCl$ (%):

vypočteno: C, 64,78, H, 8,75, N, 9,85,

nalezeno: C, 64,62, H, 8,82, N, 9,65.

Příklad 151

Způsob přípravy 2-[(naft-2-ylamino)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) IČ a UV jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 383 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 144°C .

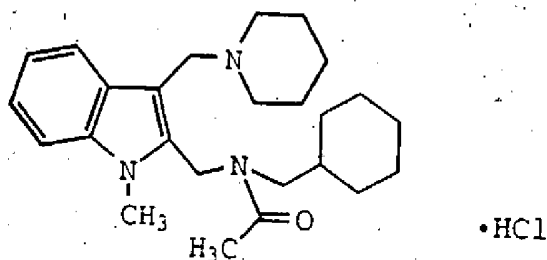
Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3$ (%):

vypočteno: C, 81,42, H, 7,62, N, 10,96,

nalezeno: C, 81,26, H, 7,49, N, 10,89.

Příklad 152

Způsob přípravy 2-[/N-acetyl-N-(cyklohexylmethyl)amino/-methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-
-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 395 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 69,50, H, 8,87, N, 9,73,

nalezeno: C, 68,87, H, 9,29, N, 9,30.

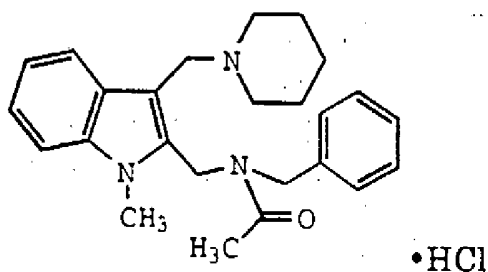
Exaktní hmotnost FAB pro $C_{25}H_{38}N_3O$:

vypočteno: 396,3015,

nalezeno: 396,3020.

Příklad 153

Způsob přípravy 2-[/N-acetyl-N-(benzyl)amino/methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 389 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 148 až 150 °C.

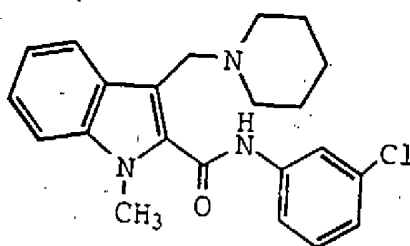
Elementární analýza pro $C_{25}H_{31}N_3O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 70,49, H, 7,57, N, 9,86,

nalezeno: C, 70,21, H, 7,40, N, 9,73.

Příklad 154

Způsob přípravy 2-[/(3-chlorfenyl)amino/karbonyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 381,383 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 137 až 138 °C.

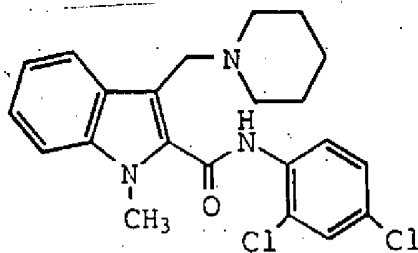
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}ClN_3O$ (%):

vypočteno: C, 69,19, H, 6,33, N, 11,00,

nalezeno: C, 69,39, H, 6,39, N, 11,20.

Příklad 155

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenyl)amino/karboxyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 417 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 180 až 182 °C.

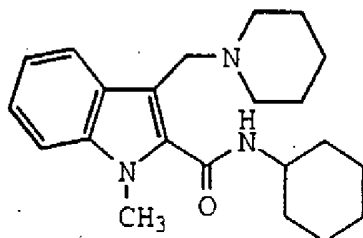
10 Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$ (%):

vypočteno: C, 63,47, H, 5,57, N, 10,09,

nalezeno: C, 63,27, H, 5,65, N, 10,18.

Příklad 156

Způsob přípravy 2-[/((cyklohexyl)amino/karbonyl)]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 353 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 180 °C.

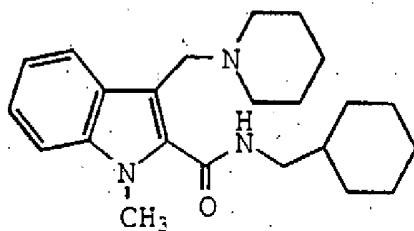
Exaktní hmotnost FAB pro $C_{22}H_{32}N_3O$:

vypočteno: 354,2545,

nalezeno: 354,2543.

Příklad 157

Způsob přípravy 2-[/((cyklohexylmethyl)amino/karbonyl)]-1-
-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$), IČ a UV jsou v souladu s navrženou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 126 °C.

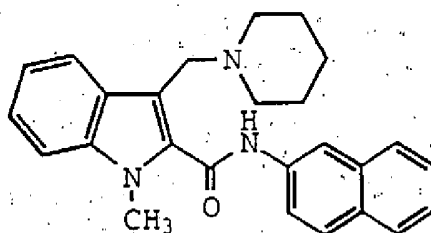
Elementární analýza pro $C_{23}H_{33}N_3O$ (%):

vypočteno: C, 75,16, H, 9,05, N, 11,43,

nalezeno: C, 75,09, H, 9,03, N, 11,25.

Příklad 158

Způsob přípravy 2-[(/naft-2-yl)amino/karbonyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 397 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 187 °C.

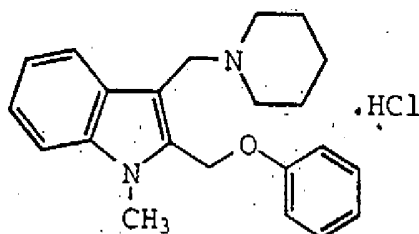
Elementární analýza pro $C_{26}H_{27}N_3O$ (%):

vypočteno: C, 78,56, H, 6,85, N, 10,57,

nalezeno: C, 78,84, H, 7,02, N, 10,78.

Příklad 159

Způsob přípravy 2-(fenoxymethyl)-1-methyl-3-[(piperid-1-
-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 334 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 225 °C.

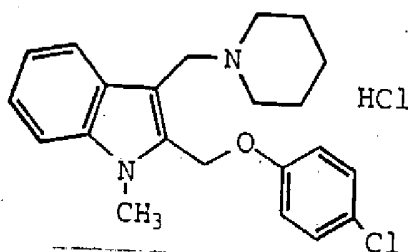
Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 71,32, H, 7,34, N, 7,55,

nalezeno: C, 71,45, H, 7,44, N, 7,79.

Příklad 160

Způsob přípravy soli 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu s kyselinou chlorovodí-
kovou



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 214 °C.

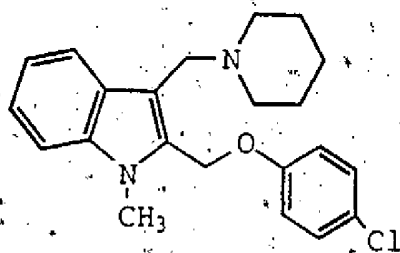
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 65,32, H, 6,46, N, 6,91,

nalezeno: C, 65,46, H, 6,52, N, 7,16.

Příklad 161

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+).

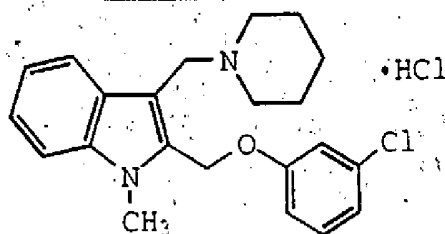
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 71,63, H, 6,83, N, 7,59,

nalezeno: C, 68,39, H, 6,55, N, 6,16.

Příklad 162

Způsob přípravy 2-[(3-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 222 °C.

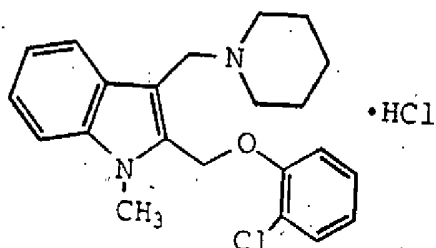
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 65,19, H, 6,46, N, 6,91,

nalezeno: C, 65,15, H, 6,55, N, 6,95.

Příklad 163

Způsob přípravy 2-[(2-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 369 (M^+).

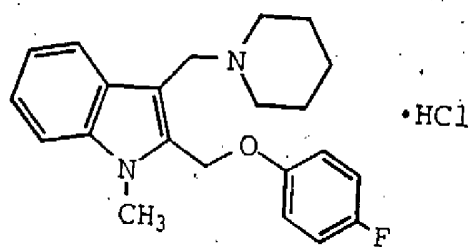
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 65,19, H, 6,46, N, 6,91,

nalezeno: C, 65,48, H, 6,65, N, 6,98.

Příklad 164

Způsob přípravy 2-[(4-fluorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 352 (M^+).

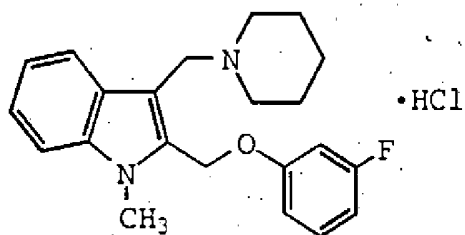
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}FN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 67,94, H, 6,74, N, 7,20,

nalezeno: C, 67,74, H, 6,77, N, 7,16.

Příklad 165

Způsob přípravy 2-[(3-fluorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 352 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

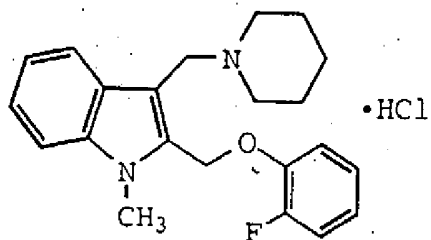
vypočteno: C, 67,94, H, 6,74, N, 7,20,

nalezeno: C, 65,85, H, 6,51, N, 6,68.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 166

Způsob přípravy 2-[(2-fluorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 352 (M^+).

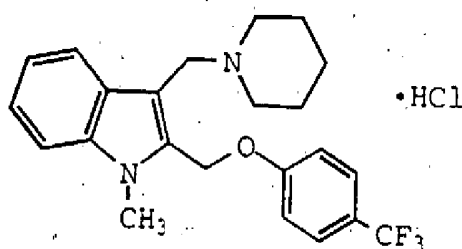
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}FN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 67,94, H, 6,74, N, 7,20,

nalezeno: C, 67,67, H, 6,63, N, 7,40.

Příklad 167

Způsob přípravy 2-[(4-trifluormethylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$ (%):

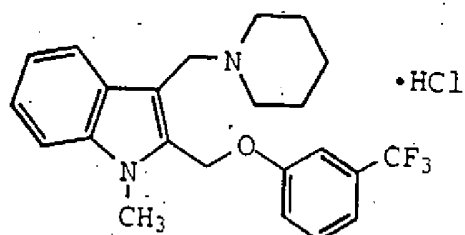
vypočteno: C, 62,94, H, 5,97, N, 6,38,

nalezeno: C, 63,51, H, 6,05, N, 6,41.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 168

Způsob přípravy 2-[(3-trifluormethylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$ (%):

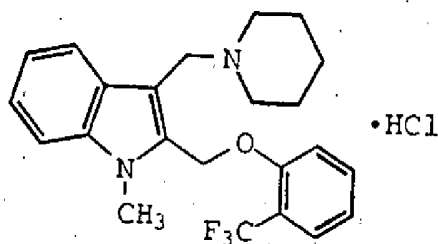
vypočteno: C, 62,94, H, 5,97, N, 6,38,

nalezeno: C, 64,11, H, 6,07, N, 6,42.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 169

Způsob přípravy 2-[(2-trifluormethylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

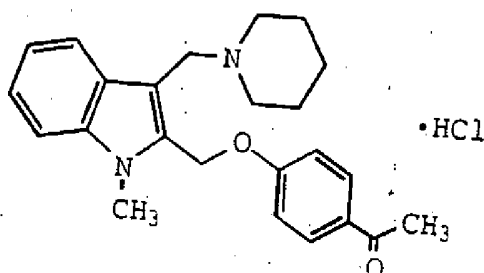
Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 62,94, H, 5,97, N, 6,38,

nalezeno: C, 62,89, H, 6,02, N, 6,37.

Příklad 170

Způsob přípravy 2-[(4-acetylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 376 (M^+).

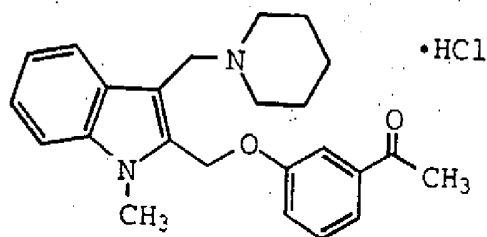
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 69,80, H, 7,08, N, 6,78,

nalezeno: C, 69,69, H, 7,27, N, 6,72.

Příklad 171

Způsob přípravy 2-[(3-acetylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 376 (M^+).

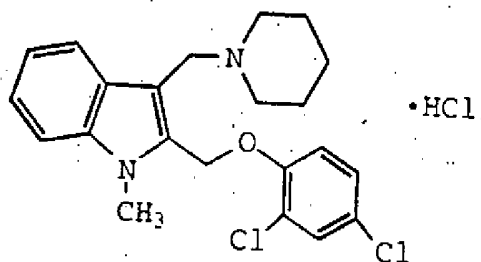
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 69,80, H, 7,08, N, 6,78,

nalezeno: C, 69,91, H, 7,18, N, 6,81.

Příklad 172

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O$ (%):

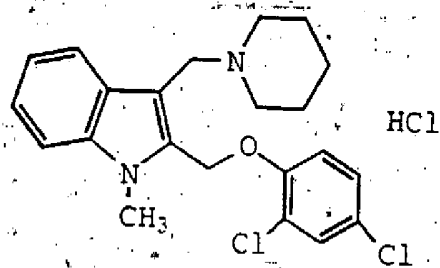
vypočteno: C, 60,26, H, 5,75, N, 6,39,

nalezeno: C, 61,61, H, 5,69, N, 6,34.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 173

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

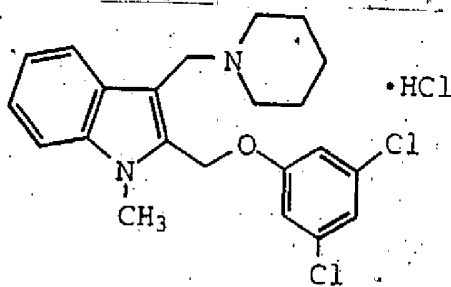
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 60,08, H, 5,73, N, 6,37,

nalezeno: C, 60,31, H, 6,00, N, 6,62.

Příklad 174

Způsob přípravy 2-[(3,5-dichlorofenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperidin-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 60,08, H, 5,73, N, 6,37,

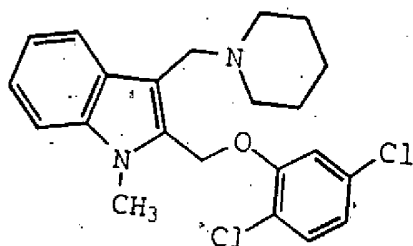
nalezeno: C, 58,13, H, 5,25, N, 5,99.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé

podle chromatografických metod.

Příklad 175

Způsob přípravy 2-[(2,5-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

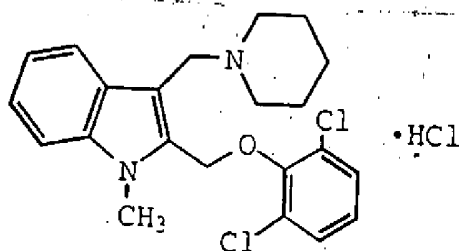
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O$ (%):

vypočteno: C, 65,51, H, 6,00, N, 6,95,

nalezeno: C, 65,71, H, 6,00, N, 6,93.

Příklad 176

Způsob přípravy 2-[(2,6-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, W, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

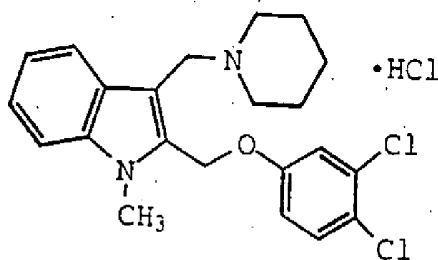
FD MS 402 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 60,08, H, 5,73, N, 6,37,
nalezeno: C, 59,79, H, 5,43, N, 6,11.

Příklad 177

Způsob přípravy 2-[(3,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

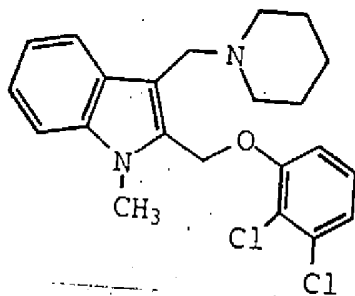
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O$ (%):

vypočteno: C, 60,08, H, 5,73, N, 6,37,

nalezeno: C, 59,82, H, 5,72, N, 6,21.

Příklad 178

Způsob přípravy 2-[(2,3-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou

sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 402 (M^+).

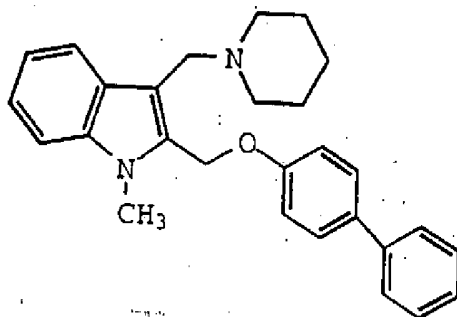
Elementární analýza pro $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O$ (%):

vypočteno: C, 65,51, H, 6,00, N, 6,95,

nalezeno: C, 65,23, H, 5,96, N, 6,82.

Příklad 179

Způsob přípravy 2-[(4-fenylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 410 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{28}H_{30}N_2O$ (%):

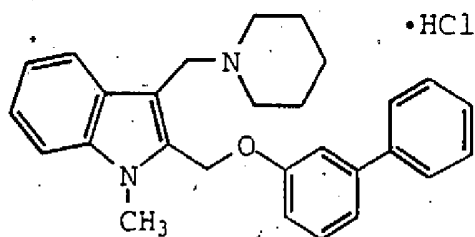
vypočteno: C, 81,91, H, 7,36, N, 6,82,

nalezeno: C, 80,96, H, 7,34, N, 6,73.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 180

Způsob přípravy 2-[(3-fenylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 410 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{28}H_{30}N_2O \cdot HCl$ (%):

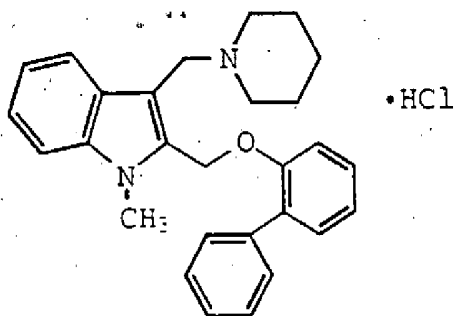
vypočteno: C, 75,23, H, 6,99, N, 6,27,

nalezeno: C, 74,74, H, 7,10, N, 6,23.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 181

Způsob přípravy 2-[(2-fenylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperidin-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 410 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{28}H_{30}N_2O \cdot HCl$ (%):

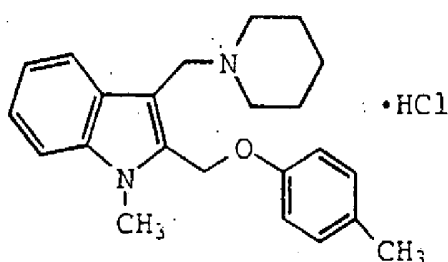
vypočteno: C, 75,23, H, 6,99, N, 6,27,

nalezeno: C, 74,03, H, 7,10, N, 6,35.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 182

Způsob přípravy 2-[(4-methylfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 348 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$ (%):

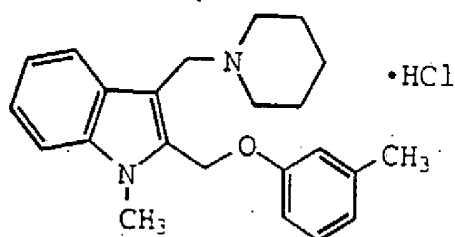
vypočteno: C, 71,76, H, 7,59, N, 7,28,

nalezeno: C, 70,88, H, 7,70, N, 7,32.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklady 183

Způsob přípravy 2-[(3-methylfenyloxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 348 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$ (%):

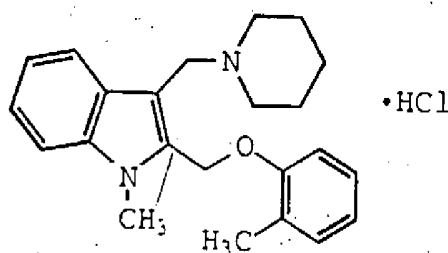
vypočteno: C, 71,76, H, 7,59, N, 7,28,

nalezeno: C, 72,41, H, 7,78, N, 7,29.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 184

Způsob přípravy 2-[(2-methylphenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperidin-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 348 (M^+).

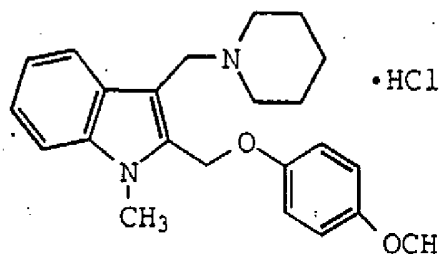
Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 71,76, H, 7,59, N, 7,28,

nalezeno: C, 71,71, H, 7,54, N, 7,21.

Příklad 185

Způsob přípravy 2-[(4-methoxyfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 364 (M^+).

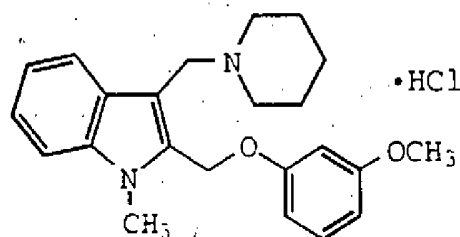
Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,90, H, 7,29, N, 6,99,

nalezeno: C, 68,68, H, 7,30, N, 7,12.

Příklad 186

Způsob přípravy 2-[(3-methoxyfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 364 (M^+).

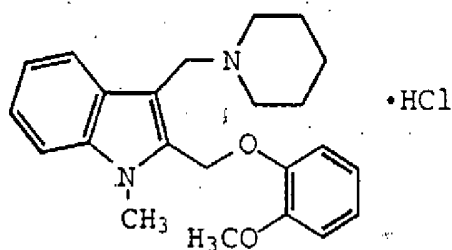
Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,90, H, 7,29, N, 6,99,

nalezeno: C, 69,13, H, 7,38, N, 6,83.

Příklad 187

Způsob přípravy 2-[(2-methoxyfenoxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 364 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$ (%):

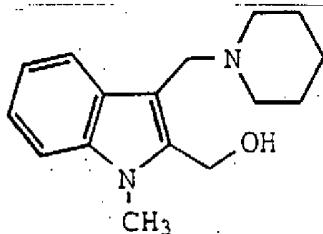
vypočteno: C, 68,90, H, 7,29, N, 6,99,

nalezeno: C, 73,45, H, 7,94, N, 6,92.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 188

Způsob přípravy 2-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-3-[(piperid-1-
-yl)methyl]-1H-indolu



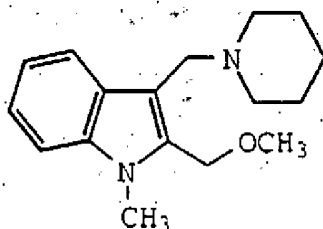
Elementární analýza pro $C_{16}H_{22}N_2O$ (%):

vypočteno: C, 74,38, H, 8,58, N, 10,84,

nalezeno: C, 74,35, H, 8,78, N, 10,96.

Příklad 189

Způsob přípravy 2-(2-methoxyethyl)-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 272,273 (M^+).

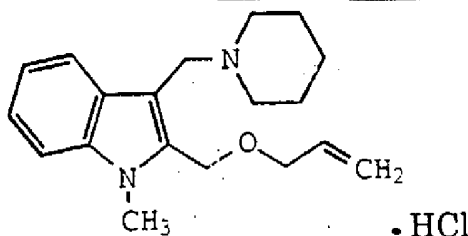
Elementární analýza pro $C_{17}H_{24}N_2O$ (%):

vypočteno: C, 74,96, H, 8,88, N, 10,28,

nalezeno: C, 73,31, H, 8,86, N, 9,97.

Příklad 190

Způsob přípravy soli 2-(2-allyloxyethyl)-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu s kyselinou chlorovodíkovou



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou

sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 298 (M^+).

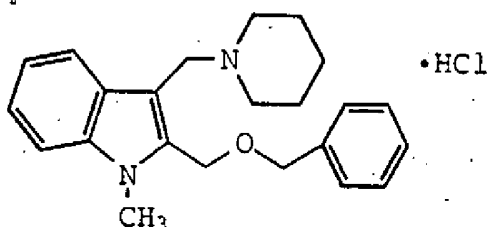
Elementární analýza pro $C_{19}H_{26}N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,14, H, 8,13, N, 8,37,

nalezeno: C, 68,30, H, 8,14, N, 8,39.

Příklad 191

Způsob přípravy 2-(benzyloxymethyl)-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



IC, UV a NMR ($CDCl_3$) jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 384 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$ (%):

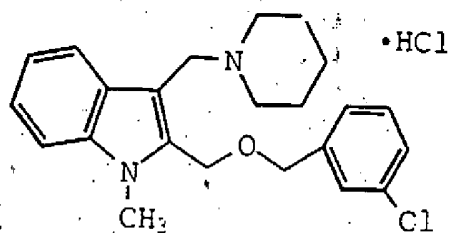
vypočteno: C, 71,76, H, 7,59, N, 7,28,

nalezeno: C, 68,44, H, 7,04, N, 6,36.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 192

Způsob přípravy 2-[(3-chlorbenzyloxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 382 (M^+).

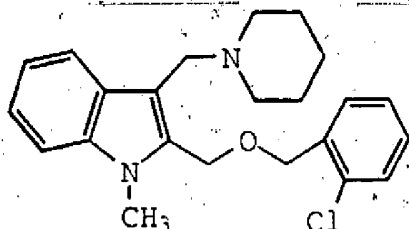
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 72,14, H, 7,11, N, 7,32,

nalezeno: C, 71,92, H, 7,22, N, 7,43.

Příklad 193

Způsob přípravy 2-[(2-chlorbenzyloxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 382 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 82 až 83 °C.

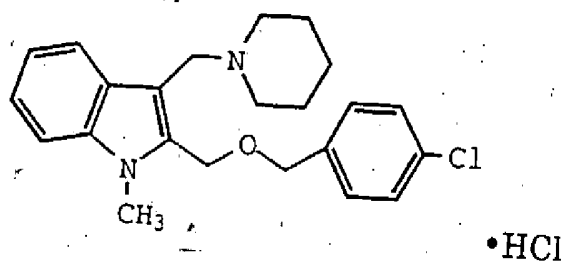
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 72,14, H, 7,11, N, 7,32,

nalezeno: C, 71,87, H, 7,07, N, 7,36.

Příklad 194

Způsob přípravy 2-[(4-chlorbenzyloxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3), IČ a UV jsou v souladu s navrženou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 382 (M^+).

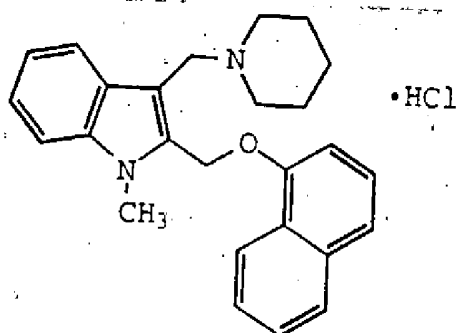
Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 65,87, H, 6,73, N, 6,68,

nalezeno: C, 65,54, H, 6,59, N, 6,39.

Příklad 195

Způsob přípravy 2-[(naft-1-yloxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 384 (M^+).

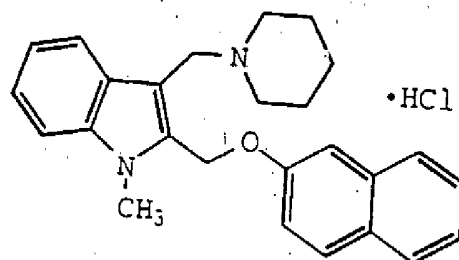
Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 74,18, H, 6,94, N, 6,65,

nalezeno: C, 74,47, H, 7,05, N, 6,64.

Příklad 196

Způsob přípravy 2-[(naft-2-yloxy)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu.



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 384 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl$ (%):

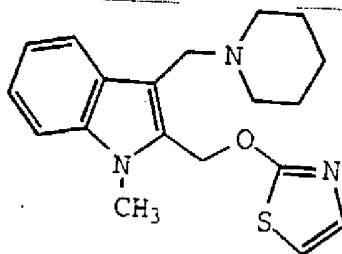
vypočteno: C, 74,18, H, 6,94, N, 6,65,

nalezeno: C, 71,44, H, 6,93, N, 6,67.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 197

Způsob přípravy 2-[(thiazol-2-yl)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 175 až 176 °C.

FD MS 341 (M^+).

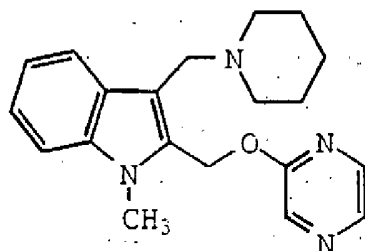
Elementární analýza pro $C_{19}H_{23}N_3OS$ (%):

vypočteno: C, 66,83, H, 6,79, N, 12,31,

nalezeno: C, 66,64, H, 6,82, N, 12,03.

Příklad 198

Způsob přípravy 2-[(pyrazin-2-yl)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 336 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 101 °C.

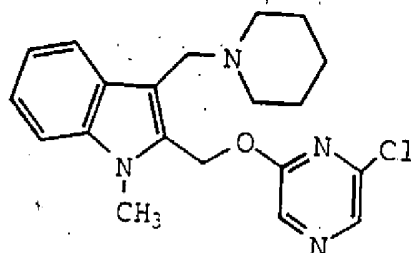
Elementární analýza pro $C_{20}H_{24}N_4O$ (%):

vypočteno: C, 71,40, H, 7,19, N, 16,65,

nalezeno: C, 71,44, H, 7,33, N, 16,43.

Příklad 199

Způsob přípravy 2-[(6-chlorpyrazin-2-yl)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 370 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 94 až 96 °C.

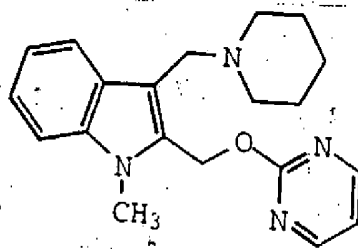
Elementární analýza pro $C_{20}H_{23}ClN_4O$ (%):

vypočteno: C, 64,77, H, 6,25, N, 15,11,

nalezeno: C, 65,04, H, 6,45, N, 15,21.

Příklad 200

Způsob přípravy 2-[(pyrimidin-2-yl)methyl]-1-methyl-3-[(piperidin-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 337 (M^{+1}).

Sloučenina má teplotu tání 123 až 125 °C.

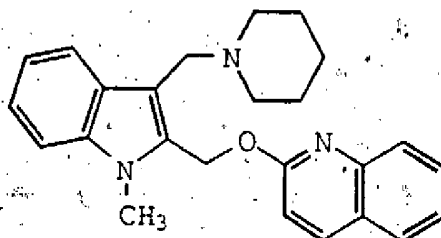
Elementární analýza pro $C_{20}H_{24}N_4O$ (%):

vypočteno: C, 71,40, H, 7,19, N, 16,65,

nalezeno: C, 71,60, H, 7,43, N, 16,59.

Příklad 201

Způsob přípravy 2-[(chinol-2-yl)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 385 (M^{+1}).

Sloučenina má teplotu tání 113 °C.

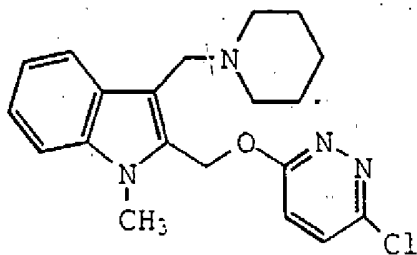
Elementární analýza pro $C_{25}H_{27}N_3O$ (%):

vypočteno: C, 77,89, H, 7,06, N, 10,90,

nalezeno: C, 77,64, H, 7,00, N, 11,05.

Příklad 202

Způsob přípravy 2-[(6-chlorpyridazin-2-yl)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 371 (M^{+1}).

Sloučenina má teplotu tání 138 až 139 °C.

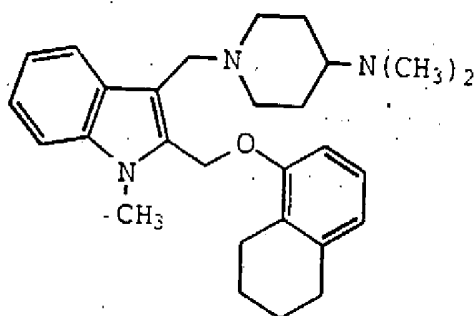
Elementární analýza pro $C_{20}H_{23}ClN_4O$ (%):

vypočteno: C, 64,77, H, 6,25, N, 15,11,

nalezeno: C, 64,84, H, 6,28, N, 15,00.

Příklad 203

Způsob přípravy 2-[(5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl)methyl]-1-methyl-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 431 (M^+).

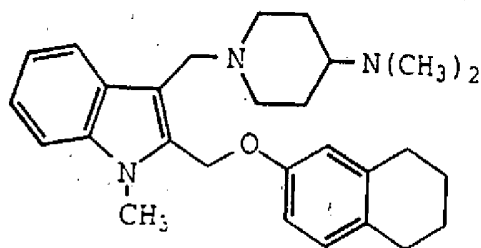
Elementární analýza pro $C_{28}H_{37}N_3O$ (%):

vypočteno: C, 77,92, H, 8,64, N, 9,74,

nalezeno: C, 75,79, H, 8,74, N, 8,74.

Příklad 204

Způsob přípravy hydrátu 2-[(5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yl)-methyl]-1-methyl-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indol-dihydrochloridu



•2HCl

NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 431,432 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 202 °C.

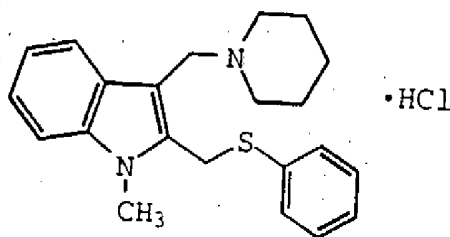
Elementární analýza pro $C_{28}H_{37}N_3O \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (%):

vypočteno: C, 64,36, H, 7,91, N, 8,04,

nalezeno: C, 64,73, H, 7,50, N, 7,99.

Příklad 205

Způsob přípravy 2-(fenylthiomethyl)-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



•HCl

NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 350 (M^{+1}).

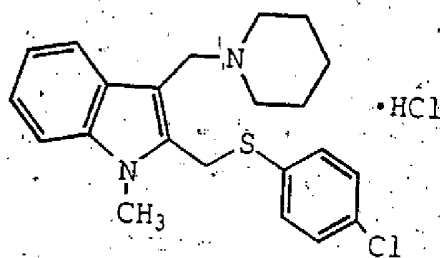
Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}N_2S \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,28, H, 7,03, N, 7,24,

nalezeno: C, 68,03, H, 7,00, N, 7,10.

Příklad 206

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS. 384 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2S \cdot HCl$ (%):

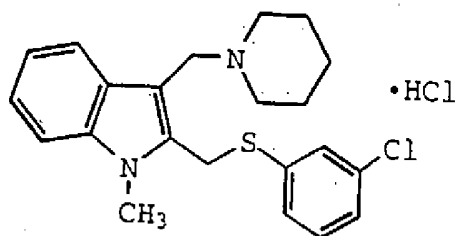
vypočteno: C, 62,70, H, 6,22, N, 6,65,

nalezeno: C, 62,12, H, 6,42, N, 6,22.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 207

Způsob přípravy 2-[(3-chlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS. 384 (M^+).

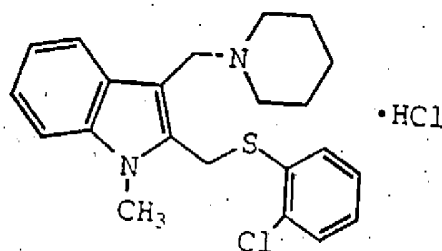
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2S \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 62,70, H, 6,22, N, 6,65,

nalezeno: C, 62,94, H, 6,23, N, 6,93.

Příklad 208

Způsob přípravy 2-[(2-chlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 384 (M^+).

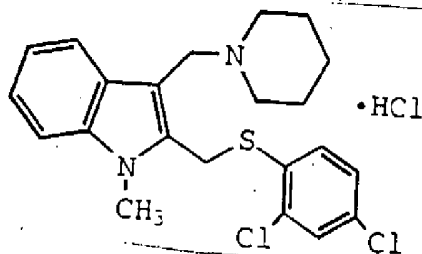
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2S \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 62,70, H, 6,22, N, 6,65,

nalezeno: C, 62,76, H, 6,20, N, 6,67.

Příklad 209

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou

sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 418 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S.HCl$ (%):

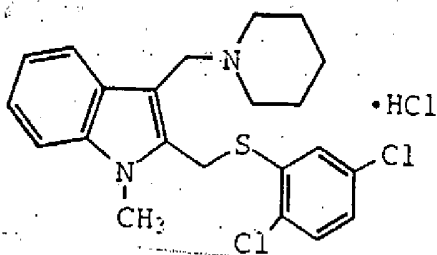
vypočteno: C, 57,96, H, 5,53, N, 6,15,

nalezeno: C, 56,61, H, 5,70, N, 6,05.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 210

Způsob přípravy 2-[(2,5-dichlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 418,420 (M^{+1}).

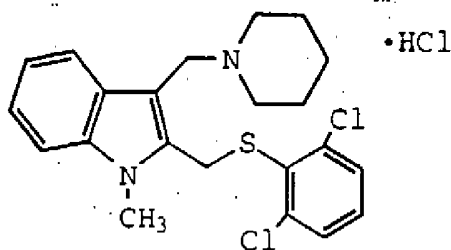
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S.HCl$ (%):

vypočteno: C, 57,96, H, 5,53, N, 6,15,

nalezeno: C, 57,87, H, 5,50, N, 5,99.

Příklad 211

Způsob přípravy 2-[(2,6-dichlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 417 (M^+).

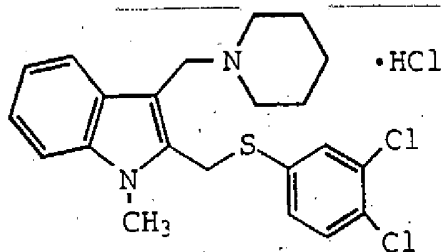
Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 57,96, H, 5,53, N, 6,15,

nalezeno: C, 58,16, H, 5,68, N, 6,33.

Příklad 212

Způsob přípravy 2-[(3,4-dichlorfenylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV, a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 418,420 (M^{+1}).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S \cdot HCl$ (%):

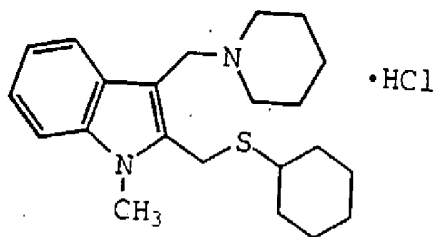
vypočteno: C, 57,96, H, 5,53, N, 6,15,

nalezeno: C, 57,98, H, 5,54, N, 6,16.

Příklad 213

Způsob přípravy 2-[(cyklohexylthio)methyl]-1-methyl-3-

-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3), UV a IČ jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 356 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ (%):

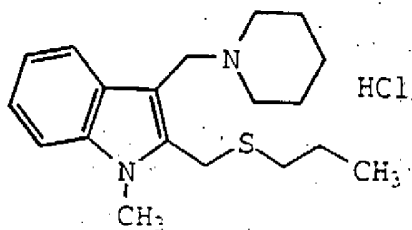
vypočteno: C, 67,23, H, 8,46, N, 7,13,

nalezeno: C, 66,28, H, 9,27, N, 7,71.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 214

Způsob přípravy 2-[(n-propylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR (CDCl_3), UV a IČ jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 316 (M^+).

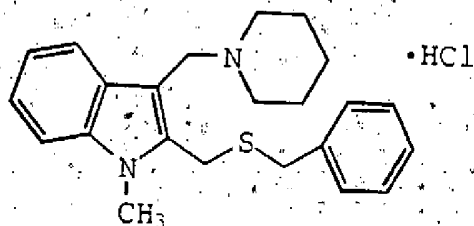
Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ (%):

vypočteno: C, 64,65, H, 8,28, N, 7,94,

nalezeno: C, 64,72, H, 8,03, N, 8,12.

Příklad 215

Způsob přípravy 2-[(benzylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 365 (M^+).

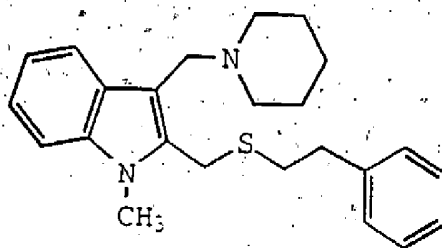
Elementární analýza pro $C_{23}H_{28}N_2S \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 68,89, H, 7,29, N, 6,99,

nalezeno: C, 68,63, H, 7,52, N, 7,11.

Příklad 216

Způsob přípravy 2-[(2-fenylethylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



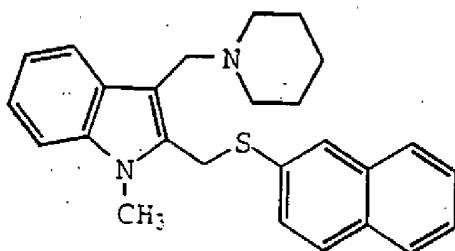
NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

$C_{24}H_{30}N_2S$: FD MS 379 (M^{+1}).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 217

Způsob přípravy 2-[(naft-2-ylthio)methyl]-1-methyl-3-
-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3), UV a IČ jsou v souladu s navrženou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 400 (M^+).

Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ (%):

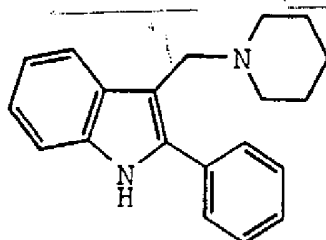
vypočteno: C, 71,45, H, 6,69, N, 6,41,

nalezeno: C, 69,59, H, 6,67, N, 6,21.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé
podle chromatografických metod.

Příklad 220

Způsob přípravy 2-fenyl-3-(piperid-1-yl)methyl-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 290 (M^+).

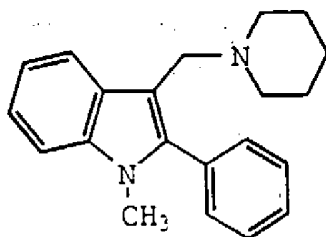
Elementární analýza pro $C_{20}H_{22}N_2$ (%):

vypočteno: C, 82,72, H, 7,64, N, 9,65,

nalezeno: C, 82,97, H, 7,74, N, 9,81.

Příklad 221

Způsob přípravy 1-methyl-2-fenyl-3-(piperid-1-yl)methyl-1H-indolu



NMR, UV a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 304,305 (M^{+1}).

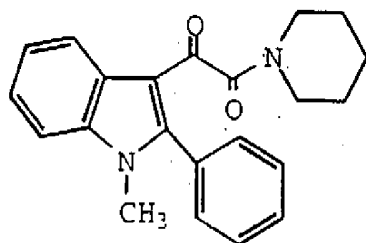
Elementární analýza pro $C_{21}H_{24}N_2$ (%):

vypočteno: C, 82,85, H, 7,95, N, 9,20,

nalezeno: C, 82,68, H, 7,92, N, 9,40.

Příklad 222

Způsob přípravy 2-fenyl-1-methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$), IČ a UV jsou v souladu s navrženou strukturou

sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 346 (M^+).

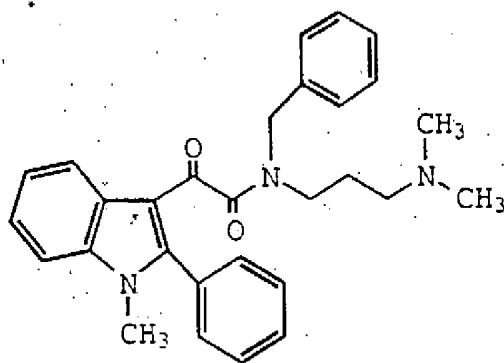
Elementární analýza pro $C_{22}H_{22}N_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 76,28, H, 6,40, N, 8,09,

nalezeno: C, 76,09, H, 6,35, N, 8,09.

Příklad 223

Způsob přípravy 2-fenyl-1-methyl-3-[2-/N-benzyl-N-3-(di-methylaminopropyl)amino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 453 (M^+).

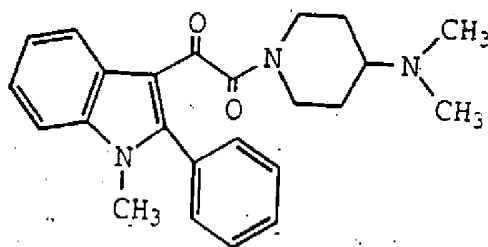
Elementární analýza pro $C_{29}H_{31}N_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 76,79, H, 6,89, N, 9,26,

nalezeno: C, 77,06, H, 7,02, N, 9,45.

Příklad 224

Způsob přípravy 2-fenyl-1-methyl-3-[2-(4-dimethylamino-piperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 389 (M^+).

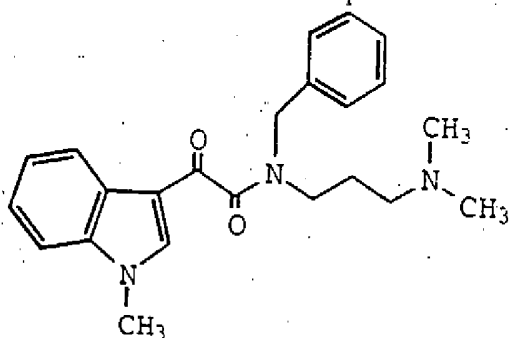
Elementární analýza pro $C_{24}H_{27}N_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 74,01, H, 6,99, N, 10,79,

nalezeno: C, 73,82, H, 6,98, N, 10,75.

Příklad 225

Způsob přípravy 1-methyl-3-[2-/N-benzyl-N-3-(dimethylamino-propyl)amino/-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 377 (M^+),

FAB MS 378 (M^{+1}).

Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}N_3O_2$ (%):

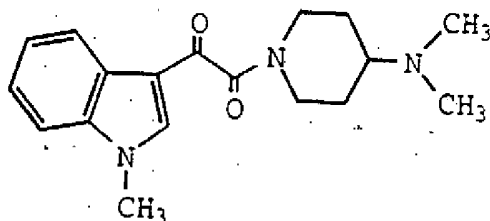
vypočteno: C, 73,18, H, 7,21, N, 11,13,

nalezeno: C, 70,74, H, 7,14, N, 10,75.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 226

Způsob přípravy 1-methyl-3-[2-(4-dimethylaminopiperid-1-yl)-1,2-ethandionyl]-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 313 (M^{+1}).

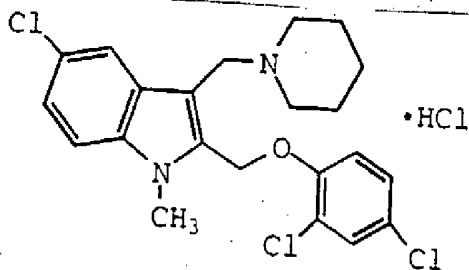
Elementární analýza pro $C_{18}H_{23}N_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 68,98, H, 7,40, N, 13,41,

nalezeno: C, 68,97, H, 7,59, N, 13,43.

Příklad 227

Způsob přípravy 5-chlor-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indol-hydrochloridu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 177 až 179 °C.

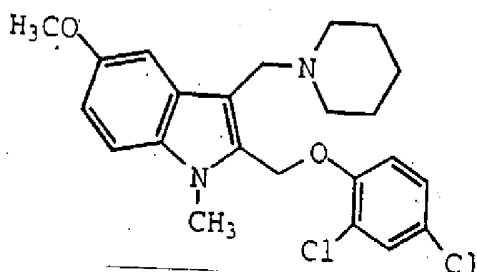
Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}Cl_3N_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 55,72, H, 5,10, N, 5,91,

nalezeno: C, 55,70, H, 5,21, N, 6,16.

Příklad 228

Způsob přípravy 5-methoxy-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(piperid-1-yl)methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 432 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 119 až 121 °C.

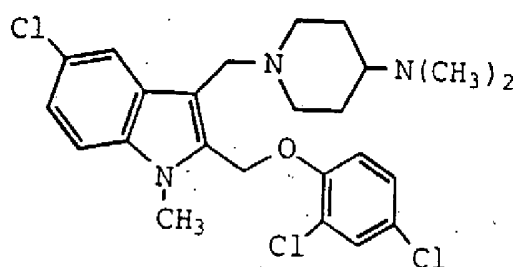
Elementární analýza pro $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 63,74, H, 6,05, N, 6,46,

nalezeno: C, 63,70, H, 6,12, N, 6,46.

Příklad 229

Způsob přípravy 5-chlor-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indol-dihydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

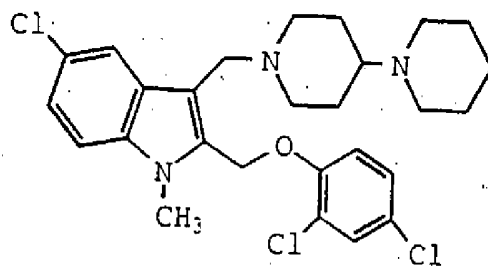
Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 0.2 \text{ HCl}$ (%):

vypočteno: C, 52,05, H, 5,46, N, 7,59,

nalezeno: C, 52,05, H, 5,41, N, 7,56.

Příklad 230

Způsob přípravy 5-chlor-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/methyl]-1H-indol-dihydrochloridu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

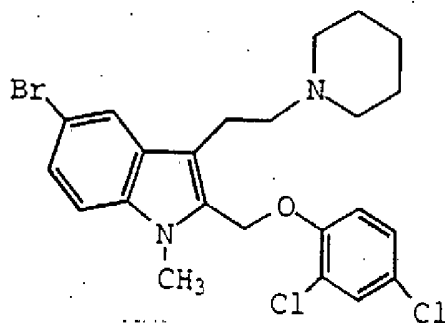
Elementární analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 0.2 \text{ HCl}$ (%):

vypočteno: C, 54,61, H, 5,77, N, 7,08,

nalezeno: C, 51,53, H, 6,53, N, 7,57.

Příklad 231

Způsob přípravy 5-brom-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 158 až 160 °C.

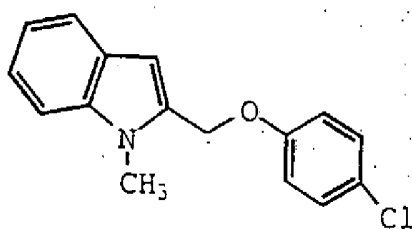
Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}BrCl_2N_2O$ (%):

vypočteno: C, 55,67, H, 5,08, N, 5,64,

nalezeno: C, 55,96, H, 5,28, N, 5,69.

Příklad 232

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 271 (M^+).

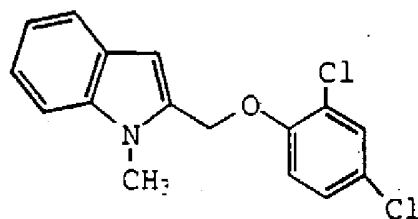
Elementární analýza pro $C_{16}H_{14}ClNO$ (%):

vypočteno: C, 70,72, H, 5,19, N, 5,15,

nalezeno: C, 70,52, H, 5,26, N, 5,28.

Příklad 233

Způsob přípravy 2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indolu



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 305.

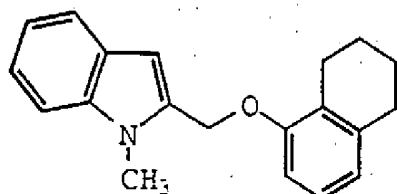
Elementární analýza pro $C_{16}H_{13}Cl_2NO$ (%):

vypočteno: C, 62,76, H, 4,28, N, 4,57,

nalezeno: C, 63,37, H, 4,72, N, 4,37.

Příklad 234

Způsob přípravy 2-[(5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yloxy)methyl]-1-methyl-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 292 (M^{+1}).

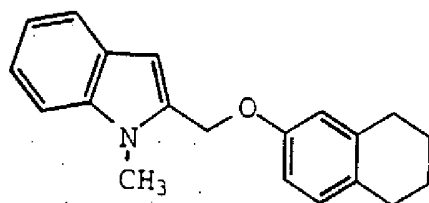
Elementární analýza pro $C_{20}H_{21}NO$ (%):

vypočteno: C, 82,44, H, 7,26, N, 4,81,

nalezeno: C, 82,51, H, 7,28, N, 4,80.

Příklad 235

Způsob přípravy 2-[(5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy)methyl]-1-methyl-1H-indolu



NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 291 (M⁺).

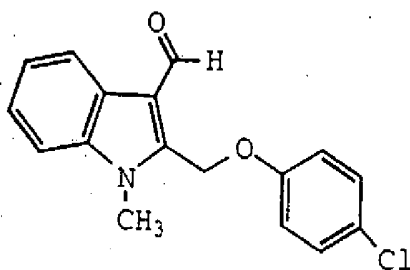
Elementární analýza pro C₂₀H₂₁NO (%):

vypočteno: C, 82,44, H, 7,26, N, 4,81,

nalezeno: C, 82,25, H, 6,98, N, 4,95.

Příklad 236

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-formyl-1-methyl-1H-indolu



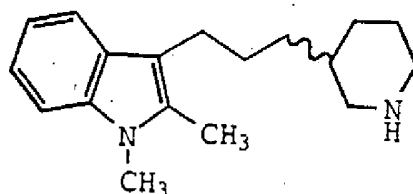
NMR (CDCl₃) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 299 (M⁺).

Elementární analýza pro $C_{17}H_{14}ClNO_2$ (%):
vypočteno: C, 68,12, H, 4,71, N, 4,67,
nalezeno: C, 67,90, H, 4,93, N, 4,73.

Příklad 237

Způsob přípravy (RS)-1,2-dimethyl-3-[3-(piperid-3-yl)-propyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

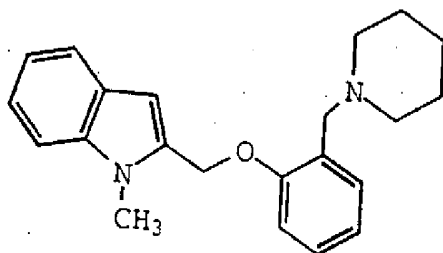
Exaktní hmotnost pro $C_{18}H_{27}N_2$:

vypočteno: 271,2174,

nalezeno: 271,2176.

Příklad 238

Způsob přípravy 1-methyl-2-[[2-/(piperid-1-yl)methyl/-fenoxy]methyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 335 (M^+).

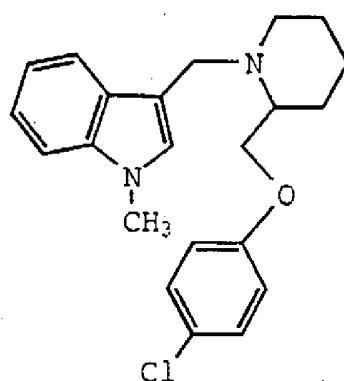
Elementární analýza pro $C_{22}H_{26}N_2O$ (%):

vypočteno: C, 79,01, H, 7,84, N, 8,38,

nalezeno: C, 78,78, H, 7,58, N, 8,56.

Příklad 239

Způsob přípravy 1-methyl-3-[2-/(4-chlorfenoxy)methyl/-
piperid-1-ylmethyl]-1H-indolu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+).

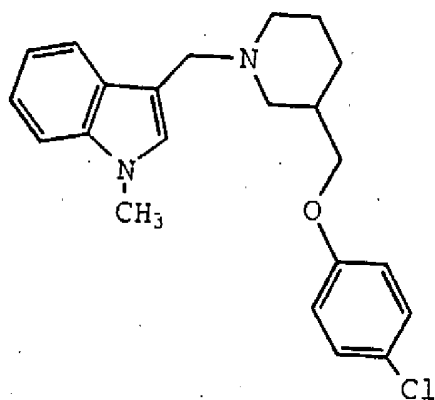
Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ (%):

vypočteno: C, 65,19, H, 6,46, N, 6,91,

nalezeno: C, 64,93, H, 6,44, N, 6,78.

Příklad 240

Způsob přípravy 1-methyl-3-[3-/(4-chlorfenoxy)methyl/-
piperid-1-ylmethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 368 (M^+).

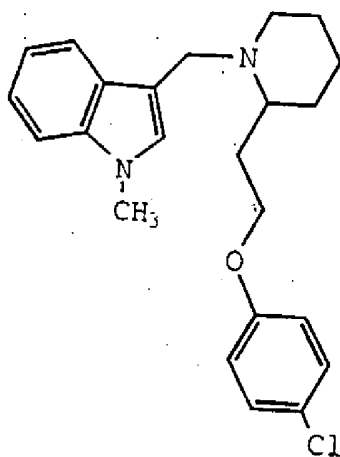
Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ (%):

vypočteno: C, 71,63, H, 6,83, N, 7,59,

nalezeno: C, 63,74, H, 6,54, N, 6,86.

Příklad 241

Způsob přípravy 1-methyl-3-[2-/2-(4-chlorfenoxy)ethyl/-piperid-1-ylmethyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 382 (M^+).

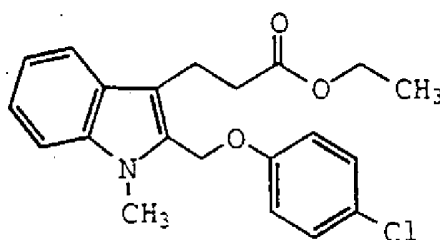
Elementární analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O$ (%):

vypočteno: C, 65,87, H, 6,73, N, 6,68,

nalezeno: C, 62,05, H, 6,36, N, 6,18.

Příklad 243

Způsob přípravy ethyl-[3-[2-(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



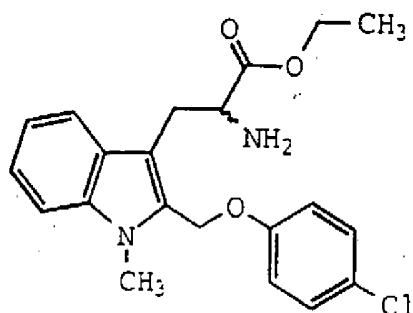
NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 371 (M^+).

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 244

Způsob přípravy (RS)-ethyl-[2-amino-3-[2-(4-chlorfenoxy)-methyl]-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 386.

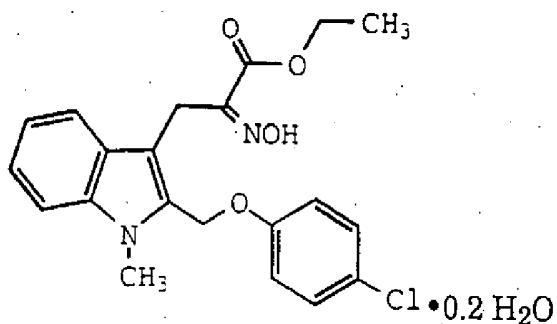
Elementární analýza pro $C_{21}H_{23}ClN_2O_3$ (%):

vypočteno: C, 65,20, H, 5,99, N, 7,24,

nalezeno: C, 64,95, H, 5,95, N, 7,27.

Příklad 245

Způsob přípravy ethyl-[2-hydroxyimino-3-[2-/(4-chlorfenoxy)-methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 400 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 165 až 166 °C.

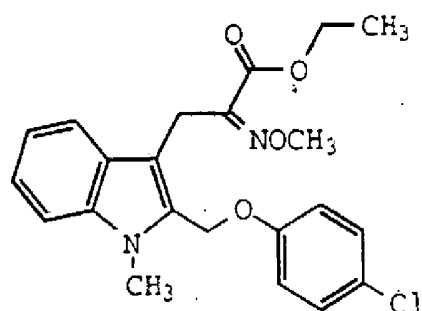
Elementární analýza pro $C_{21}H_{21}ClN_2O_4 \cdot 0,2 H_2O$ (%):

vypočteno: C, 62,36, H, 5,33, N, 6,93,

nalezeno: C, 62,38, H, 5,38, N, 6,87.

Příklad 246

Způsob přípravy (RS)-methyl-[2-methoxyimino-3-[2-/(4-chlor-fenoxy)methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 414 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 106 až 107 °C.

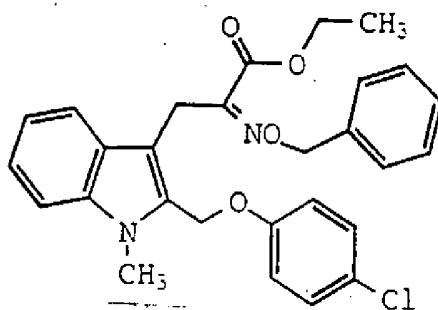
Elementární analýza pro $C_{22}H_{23}ClN_2O_4$ (%):

vypočteno: C, 63,69, H, 5,59, N, 6,75,

nalezeno: C, 63,95, H, 5,57, N, 7,01.

Příklad 247

Způsob přípravy ethyl-[2-benzyloxyimino-3-[2-/(4-chlor-fenoxy)methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 490 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 96 °C.

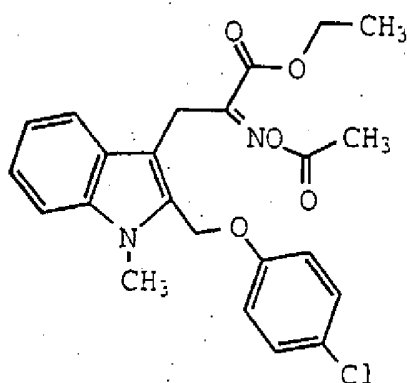
Elementární analýza pro $C_{28}H_{27}ClN_2O_4$ (%):

vypočteno: C, 68,50, H, 5,54, N, 5,71,

nalezeno: C, 68,78, H, 5,67, N, 5,64.

Příklad 248

Způsob přípravy ethyl-[2-ethanoyloxyimino-3-[2-(4-chlor-fenoxy)methyl-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 442 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 128 až 129 °C.

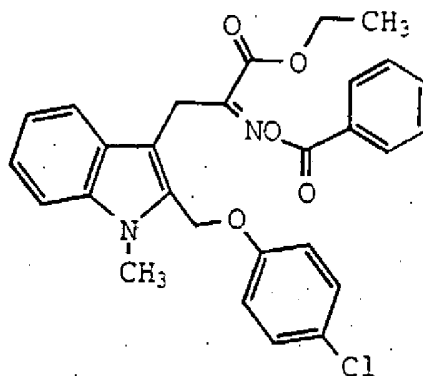
Elementární analýza pro $C_{23}H_{23}ClN_2O_5$ (%):

vypočteno: C, 62,37, H, 5,23, N, 6,32,

nalezeno: C, 62,44, H, 5,40, N, 6,33.

Příklad 249

Způsob přípravy ethyl-[2-benzoyloxyimino-3-[2-(4-chlor-fenoxy)methyl/-1-methyl-1H-indol-3-yl]propanoátu]



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 504 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 146 až 147 °C.

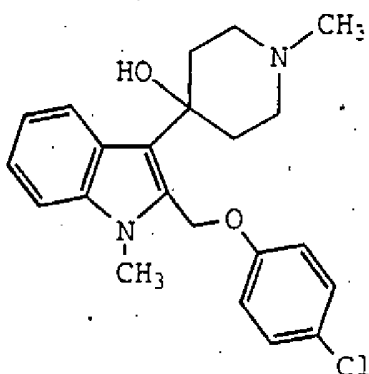
Elementární analýza pro $C_{28}H_{25}ClN_2O_5$ (%):

vypočteno: C, 66,60, H, 4,99, N, 5,55,

nalezeno: C, 66,88, H, 5,22, N, 5,80.

Příklad 250

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-(4-hydroxy-1-methylpiperid-4-yl)-1-methyl-1H-indolu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 384 (M^+).

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}ClN_2O_2$ (%):

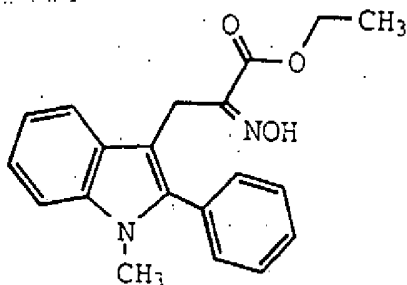
vypočteno: C, 68,65, H, 6,55, N, 7,28,

nalezeno: C, 69,46, H, 6,44, N, 7,28.

Jde o jedinou sloučeninu o vysoké čistotě, jak je zřejmé podle chromatografických metod.

Příklad 251

Způsob přípravy ethyl-[2-hydroxyimino-3-(1-methyl-2-fenyl-1H-indol-3-yl)propanoátu]



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

UV a IČ jsou v souladu s navrženou strukturou sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

FD MS 322 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 141 až 142 °C.

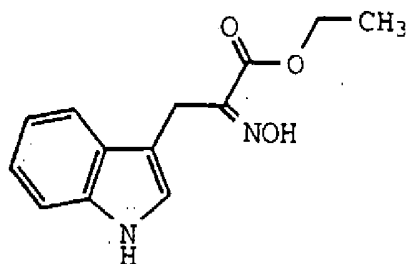
Elementární analýza pro $C_{19}H_{18}N_2O_3$ (%):

vypočteno: C, 70,79, H, 5,62, N, 8,69,

nalezeno: C, 70,64, H, 5,89, N, 8,58.

Příklad 252

Způsob přípravy ethyl-[2-hydroxyimino-3-(1H-indol-3-yl)-propanoátu]



IČ, NMR a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 246 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 156 °C.

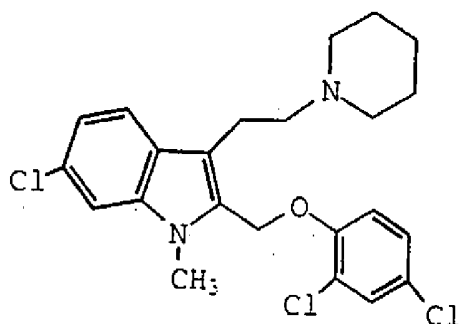
Elementární analýza pro $C_{13}H_{14}N_2O_3 \cdot 0,3 H_2O$ (%):

vypočteno: C, 62,04, H, 5,85, N, 11,13,

nalezeno: C, 61,77, H, 5,55, N, 11,07.

Příklad 253

Způsob přípravy 6-chlor-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



IČ a NMR jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 450 (M^+).

Sloučenina má teplotu tání 116,5 až 118,5 °C.

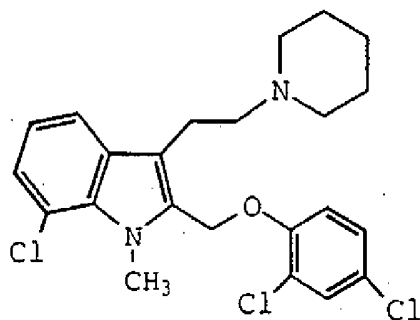
Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}Cl_3N_2O$ (%):

vypočteno: C, 61,14, H, 5,58, N, 6,20,

nalezeno: C, 61,43, H, 5,67, N, 6,26.

Příklad 255

Způsob přípravy 7-chlor-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-(piperid-1-yl)ethyl]-1H-indolu



IČ a NMR jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 134 až 136 °C.

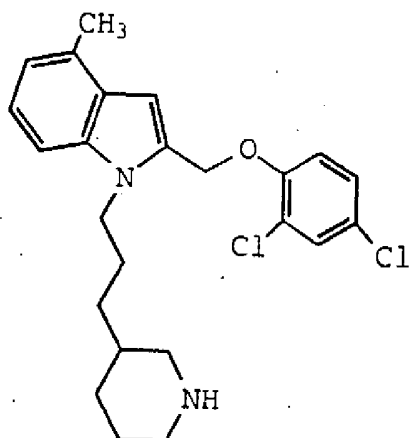
Elementární analýza pro $C_{23}H_{25}Cl_3N_2O$ (%):

vypočteno: C, 61,14, H, 5,58, N, 6,20,

nalezeno: C, 61,39, H, 5,71, N, 6,47.

Příklad 256

Způsob přípravy 4-methyl-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-[3-(piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



NMR (CDCl_3) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

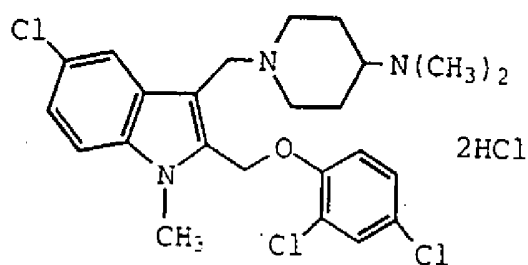
Exaktní hmotnost FAB (M^{+1}) pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}$:

vypočteno: 397,2047,

nalezeno: 397,2041.

Příklad 257

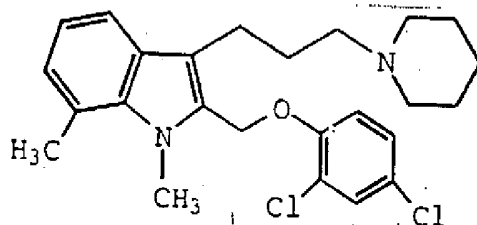
Způsob přípravy 5-chlor-2-[(2,4-dichlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[(4-dimethylaminopiperid-1-yl)methyl]-1H-indol-dihydrochloridu



Elementární analýza pro $C_{24}H_{28}Cl_3N_3O$ (%):
 vypočteno: C, 52,05, H, 5,46, N, 7,59,
 nalezeno: C, 52,05, H, 5,41, N, 7,56.

Příklad 258

Způsob přípravy 7-methyl-2-[(2,4-dichlorofenoxy)methyl]-1-methyl-3-[3-(piperid-1-yl)propyl]-1H-indol-dihydrochloridu



NMR ($CDCl_3$) je v souladu s navrženou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Sloučenina má teplotu tání 129 až 131 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O$ (%):

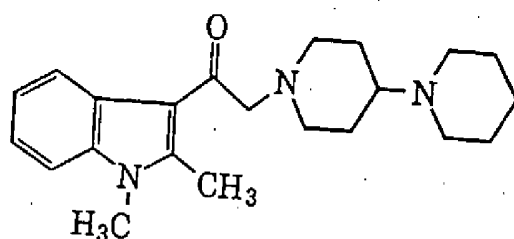
vypočteno: C, 67,41, H, 6,79, N, 6,29,

nalezeno: C, 67,34, H, 6,80, N, 6,05.

Příklad 259

Způsob přípravy 1,2-dimethyl-3-[1/4-(piperid-1-yl)piperid-

-1-yl/acetyl]-1H-indolu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 353 (M^+).

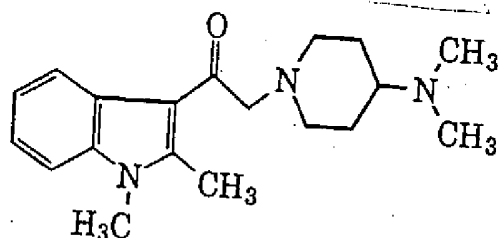
Elementární analýza pro $C_{22}H_{31}N_3O$ (%):

vypočteno: C, 74,75, H, 8,84, N, 11,89,

nalezeno: C, 74,76, H, 8,96, N, 11,76.

Příklad 260

Způsob přípravy 1,2-dimethyl-3-[(4-(N,N-dimethylamino)-
piperidin-1-yl/acetyl]-1H-indolu

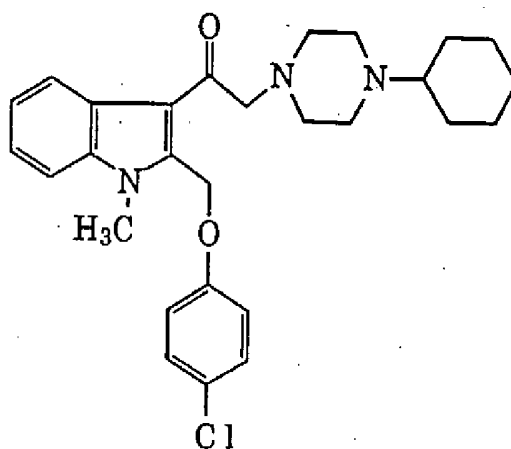


NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

$C_{19}H_{27}N_3O$: FD MS 313 (M^+).

Příklad 261

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-3-[(4-cyklohexyl)-
piperazin-1-yl/acetyl]-1-methyl-1H-indolu

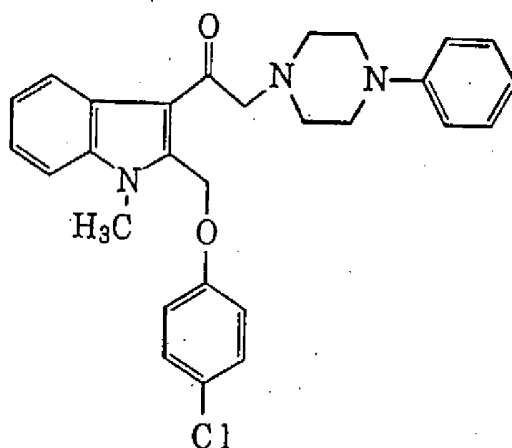


NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

$C_{28}H_{34}ClN_3O_2$: FD MS 480 (M^+).

Příklad 262

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[(4-fenyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-1-methyl-1H-indolu

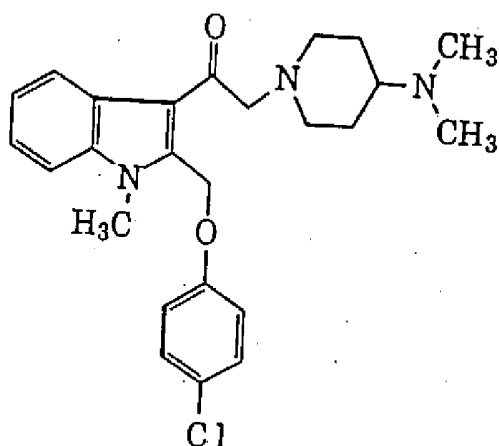


NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$: FD MS 474 (M^+).

Příklad 263

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[4-(N,N-dimethylamino)piperid-1-yl/acetyl]-1-methyl-1H-indolu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

MS FD 439 (M^+).

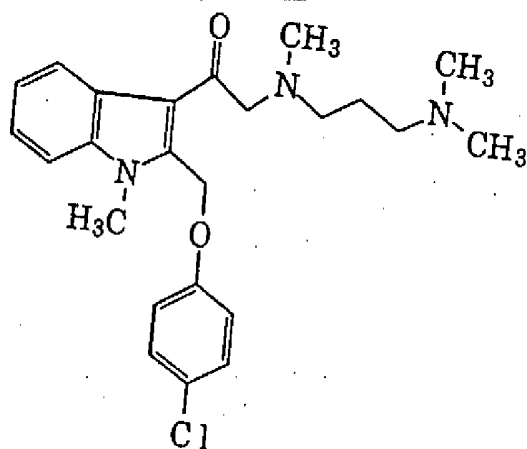
Elementární analýza pro $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 68,25, H, 6,87, N, 9,55,

nalezeno: C, 67,98, H, 6,81, N, 9,40.

Příklad 264

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[N-methyl-N-(3-N',N'-dimethylaminopropyl)amino/acetyl]-1H-indolu



NMR a IČ jsou v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS 428 (M^{+1}).

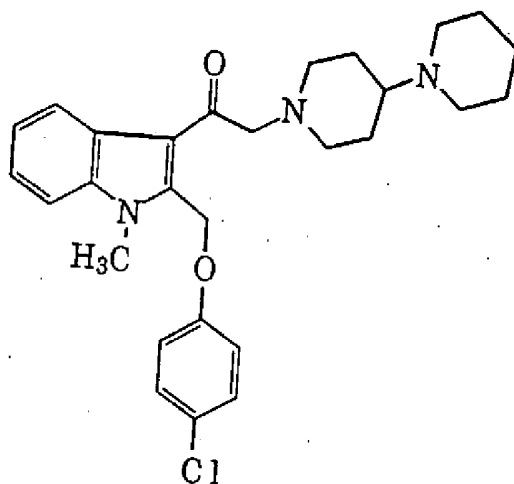
Exaktní hmotnost FAB pro $C_{24}H_{31}ClN_3O_2$:

vypočteno: 428,2105,

nalezeno: 428,2113.

Příklad 265

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxymethyl)-1-methyl-3-[2-[(4-
-piperid-1-yl)piperid-1-yl]acetyl]-1H-indolu



NMR, IČ a UV jsou v souladu s požadovanou strukturou
sloučeniny pojmenované v nadpisu.

MS FD 479 (M^{+1}).

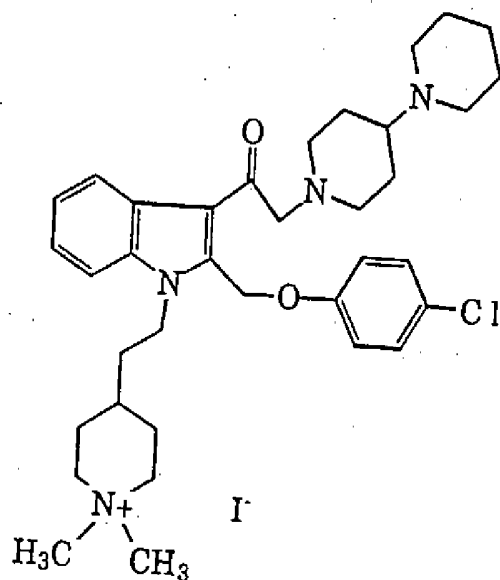
Exaktní hmotnost FAB pro $C_{28}H_{35}ClN_3O_2$:

vypočteno: 480,2418,

nalezeno: 480,2411.

Příklad 266

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[2-[(4-
-piperid-1-yl)piperid-1-yl/acetyl]-1-[2-(N,N-dimethyl-
piperid-4-ylum)ethyl]-1H-indol-jodidu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

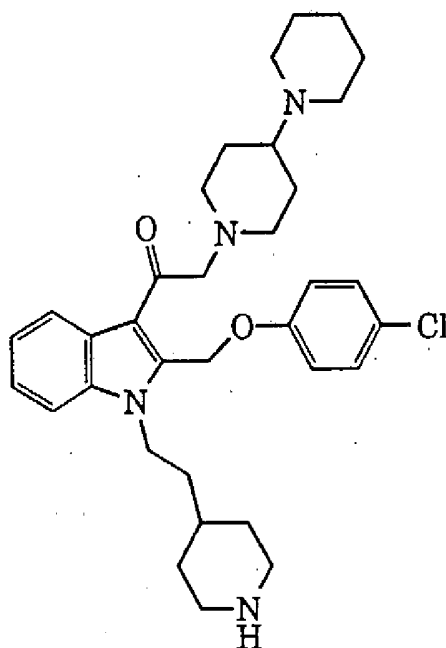
Elementární analýza pro $C_{36}H_{50}ClIN_4O_2 \cdot H_2O$ (%):

vypočteno: C, 57,56, H, 6,90, N, 7,46,

nalezeno: C, 57,85, H, 6,86, N, 7,04.

Příklad 267

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[(2-piperid-4-yl)ethyl]-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acet-1-yl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FAB MS 577 (M^{+1}).

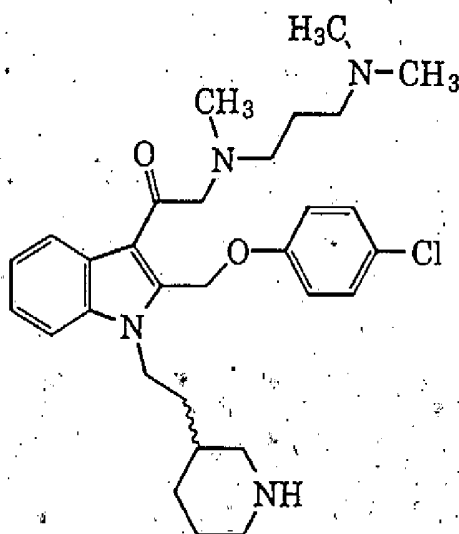
Elementární analýza pro $C_{34}H_{45}ClN_4O_2$ (%):

vypočteno: C, 70,75, H, 7,86, N, 9,71

nalezeno: C, 70,55, H, 7,87, N, 9,52.

Příklad 268

Způsob přípravy 2-[[4-(4-chlorfenoxymethyl)-3-[[2-(methylamino-
propyldimethylamino)acet-1-yl]-1-[(2-piperid-3-yl)ethyl]-
indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FAB MS 525 (M^{+1}).

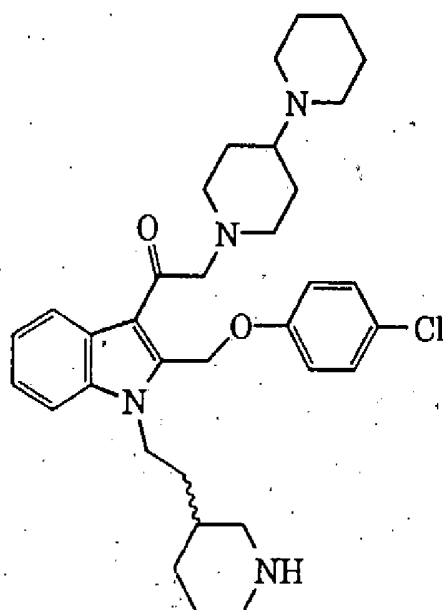
Exaktní hmotnost pro $C_{30}H_{42}N_4O_2Cl$ (%):

vypočteno: 525,2996,

nalezeno: 525,3003.-

Příklad 269

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-[(2-piperid-3-yl)ethyl]-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acet-1-yl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

FD MS (M^{+1}).

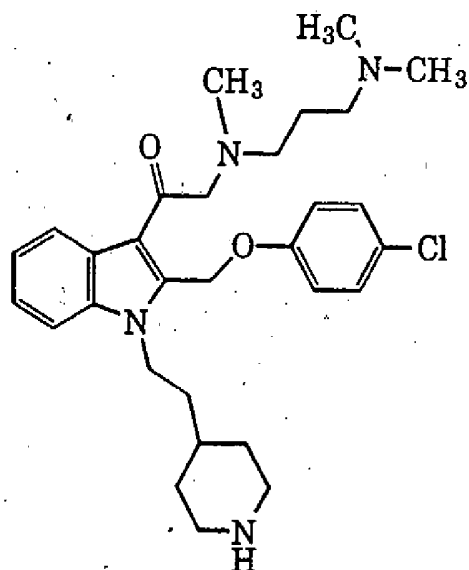
Elementární analýza pro $C_{34}H_{45}N_4O_2Cl$ (%):

vypočteno: C, 70,75, H, 7,86, N, 9,71,

nalezeno: C, 70,72, H, 7,83, N, 9,63.

Příklad 270

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[2-(methylamino-
propyldimethylamin)acet-1-yl]-1-[(2-piperid-4-yl)ethyl]-
-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu..

Exaktní hmotnost pro $C_{30}H_{42}N_4O_4Cl$ (M^{+1}):

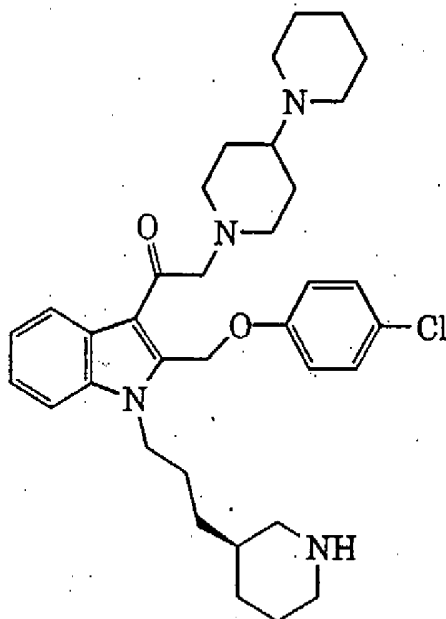
vypočteno: 525,2996,

nalezeno: 525,3013.

Příklad 271

Způsob přípravy S-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[2-/4-

-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acet-1-yl]-1-[(3-piperid-3-
-yl)propyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB MS (M^{+1}).

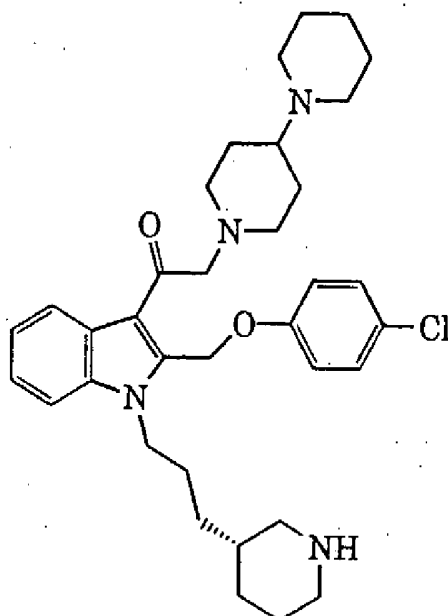
Elementární analýza pro $C_{35}H_{47}ClN_4O_2$ (%):

vypočteno: C, 71,10, H, 8,01, N, 9,48,

nalezeno: C, 70,82, H, 8,14, N, 9,23.

Příklad 272

Způsob přípravy R-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acet-1-yl]-1-[(3-piperid-3-yl)propyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny
pojmenované v nadpisu.

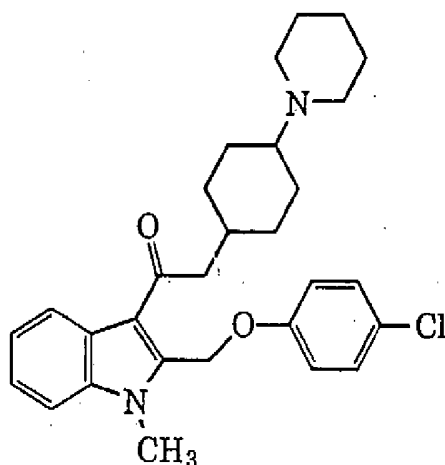
Exaktní hmotnost pro $C_{35}H_{48}ClN_4O_2$:

vypočteno: 591,3466,

nalezeno: 591,3458.

Příklad 273

Způsob přípravy cis/trans-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-
-3-[2-/4-(piperid-1-yl)cyklohex-1-yl/acet-1-yl]-1H-indolu



Směs cis/trans isomerů 1 a 2

NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 478 (M^+).

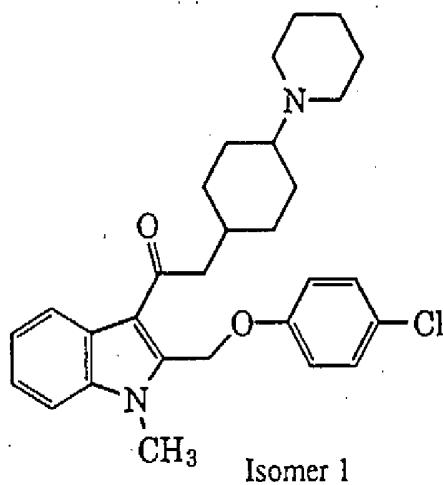
Elementární analýza pro $C_{29}H_{35}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 72,71, H, 7,36, N, 5,85,

nalezeno: C, 72,65, H, 7,61, N, 5,95.

Příklad 274

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-(piperid-1-yl)cyklohex-1-yl/acet-1-yl]-1H-indolu



Isomer 1

NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 478 (M^+).

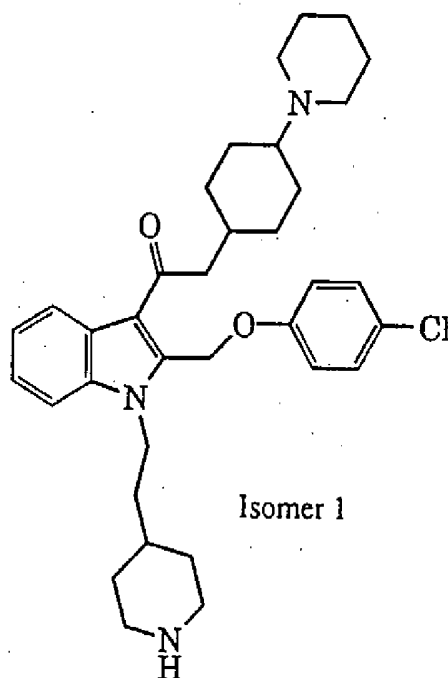
Elementární analýza pro $C_{29}H_{35}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 72,71, H, 7,36, N, 5,85,

nalezeno: C, 72,55, H, 7,52, N, 5,67.

Příklad 275

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-3-[2-/4-(piperid-1-yl)cyklohex-1-yl/acet-1-yl]-1-[(2-piperid-4-yl)ethyl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 575 (M^+).

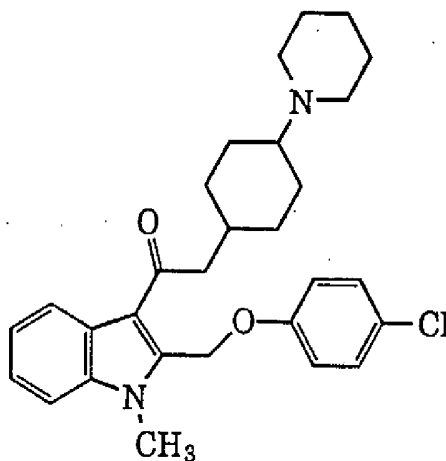
Elementární analýza pro $C_{35}H_{46}ClN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 72,95, H, 8,05, N, 7,29,

nalezeno: C, 72,88, H, 8,23, N, 7,53.

Příklad 276

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-1-methyl-3-[2-/4-(piperid-1-yl)cyklohex-1-yl/acet-1-yl]indolu



Isomer 2

NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FD MS 478 (M^+).

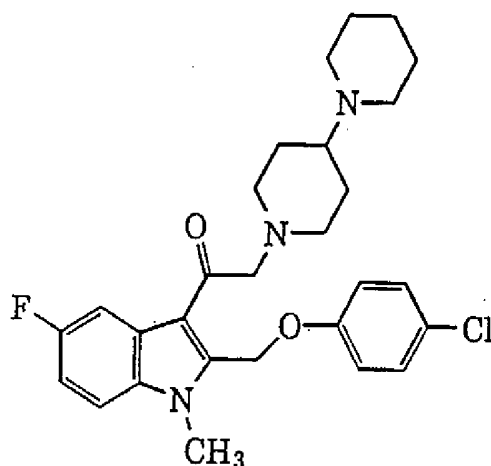
Elementární analýza pro $C_{29}H_{35}ClN_2O_2$ (%):

vypočteno: C, 72,71, H, 7,36, N, 5,85,

nalezeno: C, 72,43, H, 7,42, N, 5,86.

Příklad 277

Způsob přípravy 2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-5-fluor-1-methyl-3-[2-/4-(piperid-1-yl)piperid-1-yl/acet-1-yl]-1H-indolu



NMR je v souladu s požadovanou strukturou sloučeniny pojmenované v nadpisu.

FAB MS 498 (M^{+1}).

Elementární analýza pro $C_{28}H_{33}ClFN_3O_2$ (%):

vypočteno: C, 67,53, H, 6,68, N, 8,44,

nalezeno: C, 67,34, H, 6,59, N, 8,58.

V podstatě podle způsobů popsanych výše odborník v oboru může připravit jiné sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu váží receptory specifické pro neuropeptid Y, stejně jako blízce příbuzné neuropeptidy. [Přehled receptorů neuropeptidu Y uvádí D. Gehlert v *Life Sciences*, 55, 551-562 (1994) a P. A. Hipskind a D. R. Gehlert, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 91, 1 (1996)]. Receptory pro neuropeptid Y a peptid YY mají značný přesah, zatímco pankreatický polypeptid se zdá, že má svůj vlastní rozdílný soubor receptorů. Mnohé, avšak nikoli všechny, účinky neuropeptidu Y se mohou replikovat za použití peptidu YY.

Oba subtypy receptorů pro neuropeptid Y byly původně navrženy na základě afinity fragmentu 13 až 36 neuropeptidu Y za použití preparátu ze sympatického nervového systému. I když tyto jsou nejlepší osvědčené receptory pro neuropeptid Y, vyskytuje se podstatný důkaz, že jsou další subtypy receptoru. Nejlépe se osvědčil receptor Y-3, který je citlivý na neuropeptid Y, ale nikoli na peptid YY. Je popsán také jiný, nedávno vymezený receptor, který váže peptid YY s vysokou afinitou a neuropeptid Y s nižší afinitou. I když farmakologie odezvy na výživu u neuropeptidu Y se zdá mít povahu Y-1, byl navržen oddělený "výživný receptor" ("feeding receptor"). Několik receptorů bylo úspěšně klonováno k dnešnímu dni. V dále uvedených odstavcích jsou shrnuty dostupné informace o známých subtypech receptoru neuropeptidu Y a jejich potenciální úloze na fyziologickou funkci.

Receptor Y-1

Receptor Y-1 je nejlépe charakterizovaný receptor pro neuropeptid Y. Tento receptor je obecně pokládán za post-synaptický a zprostředkovává řadu známých účinků neuropeptidu Y v periferní oblasti. Původně byl tento receptor popsán jako receptor, který má malou afinitu k C-terminálním fragmentům neuropeptidu Y, jako je fragment 13 až 36, ale vzájemně působí s neuropeptidem Y o celé délce a peptidem YY se stejnou afinitou [C. Wahlenstedt a kol., *Regulatory Peptides*, 13, 307-318 (1986), C. Wahlenstedt a kol., *Neuronal Messengers in Vascular Function*, 231-241, vyd. Nobin a kol. (1987)]. Substituce aminokyseliny v poloze 34 prolinem (Pro³⁴) má za výsledek protein, který je specifický pro receptor Y-1 [E. K. Potter a kol., *European Journal of Pharmacology*, 193, 15-19 (1991)]. Tento prostředek se používá ke stanovení úlohy receptoru Y-1 v různých funkcích. Předpo-

kládá se, že receptor je kondenzován k adenylát cykláze inhibičním způsobem v cerebrálním kortexu, buňkách vaskulárního hladkého svalstva a SK-N-MC buňkách. [Přehled uvádí B. J. McDermott a kol. v Cardiovascular Research, 27, 893-905 (1993)]. Tomuto účinku se brání aplikací toxínu černého kašle, co potvrzuje úlohu receptoru kondenzovaného G-proteinem. Receptor Y-1 zprostředkuje uvolnění intracelulárního vápníku do buněk vaskulárního hladkého svalstva prasete a erytroleukemických buněk člověka.

Klonovaný receptor Y-1 člověka se může spojovat buď s fosfotidylinositolovou hydrolýzou nebo s inhibicí adenylát cyklázy, v závislosti na typu buňky, ve které se receptor exprimuje [H. Herzog a kol., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89, 5794-5798 (1992)]. Je uvedeno, že se receptor Y-1 kondenzuje k libovolnému sekundárnímu messengerovému systému, pokud se studuje za použití tkáňových preparátů nebo buněčných linií přirozeně exprimujících receptor [D. Gehlert, viz výše, str. 553]. Receptor Y-1 nemůže proto být odlišen toliko na základě kondenzace k jedinému sekundárnímu messengeru.

Zdá se, že modulace receptoru Y-1 (buď typického nebo atypického receptoru Y-1) ovlivňuje větší počet fyziologických stavů včetně obezity nebo poruch chuti, vypuknutí diabetes v dospělosti, bulimické nervozity, hypertenze vyvolané feochromocytomem, subarachnoidní hemoragie, neurogenní vaskulární hypertrofie, hypertenze, stavů úzkosti a anoxerické nervozity [PCT patentová přihláška WO 96/16542, publikovaná dne 6. června 1996, str. 135 a literární odkazy v ní citované].

Receptor Y-2

Jako u receptoru Y-1, tento subtyp receptoru se nejprve vymezuje za použití vaskulárních preparátů. Farmakologicky se receptor Y-2 odlišuje od receptoru Y-1 tím, že projevuje afinitu k C-terminálním fragmentům neuropeptidu Y. Receptor se častěji odlišuje použitím neuropeptidu Y (13-36), přičemž fragment 3 až 36 neuropeptidu Y a peptidu YY poskytuje zlepšenou afinitu a selektivitu [Y. Dumont a kol., Society for Neuroscience Abstracts, 19, 726 (1993)]. Stejně jako receptor Y-1 se i tento receptor váže k inhibici adenylát cyklázy, třebaže v některých preparátech nemusí být sensitivní k toxínu černého kašle. Bylo nalezeno, že receptor Y-2 snižuje intracelulární úroveň vápníku v synapsi selektivní inhibicí N-typu vápníkových kanálků. Podobně jako receptor Y-1, také receptor Y-2 se může projevovat rozdílnou kondenzací k sekundárním messengerům. Receptor Y-2 se zdá být zahrnut do modulující hypertenze, epileptického záchvatu a neurogení vaskulární hypertrofie [PCT patentová přihláška WO 96/16542, publikovaná dne 6. června 1996, str. 135 a literární odkazy v ní citované].

Receptory Y-2 se nacházejí v různých oblastech mozku včetně hippocampu, substantia nigra-lateralis, talamu, hypotalamu a mozkového kmene. V periferní oblasti receptor Y-2 byl nalezen v periferním nervovém systému, tak jako v sympatických, parasympatických a sensorických neuronech. Ve všech těchto tkáních receptory Y-2 zprostředkují pokles uvolňování neuromediátorů. Receptor Y-2 se klonuje za použití expresní techniky klonování [P. M. Rose a kol., Journal of Biological Chemistry, 270, 22661 (1995), C. Gerald a kol., Journal of Biological Chemistry, 270, 26758 (1995) a D. R. Gehlert a kol., Molecular Pharmacology, 49, 224 (1996)].

Receptor Y-3

Tento receptor má vysokou afinitu pro neuropeptid Y, zatímco má nižší afinitu pro peptid YY. I když neuropeptid Y je plně účinný proti tomuto souboru receptorů, peptid YY je slabě účinný. Tato farmakologická vlastnost se používá k definování tohoto receptoru. Receptor, který má podobné farmakologické vlastnosti jako receptor Y-3, byl identifikován v oblasti CA3 hippocampu za použití elektro-fyziologického technického postupu. Tento receptor může potenciovat excitační odezvu těchto neuronů na N-methyl-D-aspartát (NMDA) [F. P. Monnet a kol., *European Journal of Pharmacology*, 182, 207-208 (1990)]. Tento receptor se zdá modulovat hypertenzi [PCT patentová přihláška WO 96/16542, publikovaná dne 6. června 1996, str. 135 a literární odkazy v ní citované].

Přítomnost tohoto receptoru je nejlépe prokázána v mozgovém kmenu krysy, obzvláště v nucleus tractus solitarius. Aplikace neuropeptidu Y v této oblasti způsobuje snížení krevního tlaku a srdeční frekvence v závislosti na dávce. Tato oblast mozku také může získávat významné příspěvky z receptoru Y-1 a Y-2. Neuropeptid Y rovněž inhibuje acetylcholinem indukované uvolňování katecholaminů z dřene nadledvin, pravděpodobně způsobené receptorem Y-3 [C. Wahlestedt a kol., *Life Sciences*, 50 PL7-PL14 (1992)].

Receptor preferující peptid YY

Je popsán čtvrtý receptor, který projevuje mírnou preferenci pro peptid YY, oproti neuropeptidu Y. Tento receptor byl nejprve popsán v tenkém střevě krysy jako látka, která má pětinašobně až desetinásobně vyšší afinitu k peptidu

YY, ve srovnání s neuropeptidem Y [Y. M. Laburthe a kol., *Endocrinology*, **118**, 1910-1917 (1986)]. Následně se tento receptor nachází v adipocyty a v buněčné linii proximálních kanálek ledvin. Tento receptor se kondenzuje inhibičním způsobem k adenylát cykláze a je sensitivní k toxínu černého kašle.

Ve střevě tento receptor způsobuje silnou inhibici sekrece tekutiny a elektrolytu. Receptor je umístěn do buněčných chodbiček, kde se očekává, že nastává vnitřní sekrece chloridu. Receptor preferující peptid YY v adipocytech zprostředkuje snížení lipolýzy cestou mechanismu závislého na cyklickém adenosin monofosfátu (cAMP).

"Výživný receptor"

Jedním z nejdříve nalezených centrálních účinků neuropeptidu Y bylo pronikavé zvýšení příjmu potravy, které se pozorovalo po podání peptidu krysám do hypotalamu. Odezva je největší, když se peptid zavádí infuzí do periferní oblasti hypotalamu [B. G. Stanley a kol., *Brain Research*, **604**, 304-317 (1993)]. I když farmakologie této odezvy se podobá receptoru Y-1, fragment 2 až 36 neuropeptidu Y je signifikantně silnější než jak je tomu v případě neuropeptidu Y. Kromě toho intracerebroventrikulární neuropeptid Y (2-36) plně stimuluje výživu, ale nesnižuje tělesnou teplotu, jak způsobuje neuropeptid Y o celé délce [Y. F. B. Jolicoeur a kol., *Brain Research Bulletin*, **26**, 309-311 (1991)]. Ve dvou dřívějších patentových publikacích se popisuje klonování a exprese receptoru Y5, který je pokládán za "výživný receptor" [PCT patentová publikace WO 96/16542, publikovaná dne 6. června 1996 a australská patentová publikace AU 956 467 AO, publikovaná dne 30. listopadu 1995].

Biologická aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu se hodnotí za použití počátečního testování hromadným vyšetřením, kterým se rychle a přesně měří vázání testované sloučeniny do známých míst receptoru neuropeptidu Y. Testy vhodné k ohodnocení antagonistů receptoru neuropeptidu Y jsou dobře známy v oboru [viz například US patent č. 5 284 839, vydaný dne 8. února 1994, který se zde zahrnuje do dosavadního stavu techniky, a viz také M. W. Walker a kol., *Journal of Neurosciences*, 8, 2438-2446 (1988)].

Test vázání neuropeptidu Y

Schopnost sloučenin podle tohoto vynálezu se určí na základě jejich způsobilosti vázat neuropeptid Y, za použití pracovního postupu jak v podstatě popisuje M. W. Walker a kol. (citováno výše). Při tomto testu se použije buněčná linie SK-N-MC. Tato buněčná linie se získala ze Sloane-Kettering Memorial Hospital, New York (USA). Uvedené buňky se kultivují v T-150 baňce za použití Dulbeccova minimálního základního prostředí (DMEM), doplněného 5% fetálním telecím serem. Z baňky se buňky manuálně odstraní seškrabáním a peletují se a uskladní se za teploty -70°C .

Pelety se znovu suspendují za použití skleněného homogenizéru v 25 mM HEPES (hodnota pH 7,4), pufru obsahujícím 2,5 mM chloridu vápenatého, 1 mM chloridu hořečnatého a 2 mg na litr bacitracinu. Inkubace se provádějí v konečném objemu 200 μl , ve kterém je obsaženo 0,1 nM ^{125}I -peptidu YY (aktivita $8140 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1}$) a 0,2 až 0,4 mg proteinu, po dobu přibližně 2 hodin za teploty místnosti.

Nespecifické vázání je definováno jako míra radio-

aktivity, která zbývá vázána ke tkáni po inkubaci v přítomnosti 1 μM neuropeptidu Y. Při některých experimentech jsou zahrnuty do inkubační směsi různé koncentrace sloučenin.

Inkubace se ukončí rychlou filtrací filtry ze skleněných vláken, které byly předem upraveny smáčením v 0,3% polyethyleniminu, za použití zachycovacího zařízení s 96 jamkami. Filtry se promyjí 5 ml 50-mM Tris (hodnota pH 7,4) za teploty 4 $^{\circ}\text{C}$ a rychle vysuší za teploty 60 $^{\circ}\text{C}$. Filtry se potom zpracují s natavenými scintilačními listy a stanoví se radioaktivita zbývající na filtrech. Výsledky se analyzují za použití různých softwarových komplexních bloků. Měří se koncentrace proteinu za použití normalizovaného kumasie-proteinu jako zkušebního reakčního přípravku, za použití hovězího serového albuminu jako standardů.

Řada sloučenin připravených výše projevuje významnou aktivitu jako antagonistu receptoru neuropeptidu Y ($K_1 = 10 \mu\text{M}$ až 0,1 nM). Protože sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnými antagonisty receptoru neuropeptidu Y, tyto sloučeniny jsou hodnotné pro ošetřování široce rozmanitých klinických stavů, které jsou charakterizovány přítomností přebytku neuropeptidu Y. Tak tento vynález poskytuje metody ošetřování nebo prevence fyziologické poruchy spojené s přebytkem neuropeptidu Y, kterážto metoda spočívá v podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo prekurzoru léčiva. Výraz "fyziologická porucha spojená s přebytkem neuropeptidu Y" zahrnuje takové poruchy, které jsou spojeny s nepřiměřenou stimulací receptorů neuropeptidu Y, bez ohledu na skutečné množství neuropeptidu Y přítomného v místě.

Tyto fyziologické poruchy zahrnují

poruchy nebo choroby srdce, krevních cév nebo ledvinového systému, jako je angiospasmus, selhání srdce, šok, srdeční hypertrofie, zvýšený krevní tlak, angína, infarkt myokardu, náhlá srdeční smrt, městavé selhání srdce, arytmie, periférní vaskulární choroba a abnormální renální stavy, jako je nedostatečný průtok tekutiny, abnormální přenos hmoty nebo selhání ledvin,

stavy související se zvýšenou aktivitou sympatického nervu, například během nebo po chirurgickém zákroku na koronární arterii a operacích a chirurgických zákrocích v gastrointestinálním traktu,

mozkové choroby a poruchy související s centrálním nervovým systémem, jako je mozkový infarkt, neurodegenerace, epilepsie, mrtvice a stavy související s mrtvicí, cerebrální angiospasmus a hemoragie, deprese, stavy úzkosti, schizofrenie, demence, záchvaty a epilepsie,

stavy související s bolestí nebo nocicepcí,

choroby související s abnormální gastrointestinální motilitou a sekrecí, jako jsou různé formy ilea, urinární nedostatečnost a Crohnova choroba,

poruchy související s abnormálním příjmem nápojů a potravin, jako je obezita, anorexie, bulimie a metabolické poruchy,

choroby související se sexuální dysfunkcí a reprodukčními poruchami,

stavy a poruchy spojené se zánětem,

respirační choroby, jako je astma a stavy související s astmatem a bronchokonstrikcí a

choroby související s abnormálním uvolňováním hormonu, jako je LH, růstový hormon, inzulin a prolaktin.

Sloučeniny obecného vzorce I se obvykle podávají ve formě farmaceutických prostředků. Tyto sloučeniny se mohou podávat různými cestami včetně orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intranasální cesty. Tyto sloučeniny jsou účinné jak v prostředcích pro injekční, tak pro orální podání. Takové prostředky se připravují způsoby dobře známými v oblasti farmacie a zahrnují přinejmenším jednu aktivní sloučeninu.

Tento vynález také zahrnuje způsoby používající farmaceutické prostředky, které jako aktivní složku obsahují sloučeninu obecného vzorce I dohromady s farmaceuticky přijatelnými nosnými látkami. Při přípravě prostředků podle tohoto vynálezu se aktivní složka obvykle smíchá s vehikulem, zředí vehikulem nebo uzavře do nosné látky, která může být ve formě kapsle, sašety, papíru nebo jiného zásobníku. Pokud vehikulum slouží jako ředidlo, může být tuhé, polotuhé nebo může jít o kapalný materiál, který působí jako vehikulum, nosná látka nebo prostředí pro aktivní složku. Takové prostředky mohou být ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, sašetů, kašetů, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (tuhých nebo v kapalném prostředí), mastí obsahujících například až 10 % hmotnostních aktivní sloučeniny, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků,

sterilních injikovatelných roztoků a sterilně zabalených prášků.

Při přípravě prostředků může být zapotřebí rozemlít aktivní sloučeninu, aby se dostala příslušná velikost částic před jejich uvedením do styku s jinými složkami. Pokud aktivní sloučenina je v podstatě nerozpustná, běžně se umele na rozměr částic menší než 0,074 mm. Pokud aktivní složka je v podstatě rozpustná ve vodě, velikost částic se normálně upraví umletím, aby se dosáhlo v podstatě rovnoměrné distribuce v prostředku, například na rozměr částic okolo 0,370 mm.

Mezi některé příklady vhodného vehikula se zahrnuje laktóza, dextróza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škroby, arabská guma, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatina, křemičitan vápenatý, mikrokrytalická celulóza, polyvinylpyrrolidon, celulóza, voda, sirup a methylcelulóza. Prostředky mohou dodatečně obsahovat lubrikační přípravky, jako je mastek, stearát hořečnatý a minerální olej, smáčedla, emulgační a suspendační činidla, konzervační prostředky, jako je methylhydroxybenzoát a propylhydroxybenzoát, sladidla a ochucovadla. Prostředky podle tohoto vynálezu mohou být zpracovávány tak, že poskytují rychlé, trvalé nebo odložené uvolňování aktivní složky po podání pacientovi, za využití postupů známých v oboru.

Prostředky se výhodně zpracovávají do formy dávkové jednotky, přičemž každá dávka obsahuje od přibližně 5 do zhruba 100 mg, účelně od přibližně 10 do zhruba 30 mg, aktivní složky. Výraz "forma dávkové jednotky" se vztahuje k fyzikálně odděleným jednotkám vhodným jako jednotné dávky pro lidské pacienty a jiné savce, přičemž každá dávka

obsahuje předem stanovené množství aktivního materiálu, počítáno pro dosažení požadovaného terapeutického účinku, ve spojení s vhodným farmaceutickým vehikulem.

Aktivní sloučenina je účinná v širokém dávkovém rozmezí. Například denní dávky běžně spadají do rozsahu od přibližně 0,5 do zhruba 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Při ošetřování dospělých lidí je obzvláště výhodné rozmezí od přibližně 1 do zhruba 15 mg/kg za den v jediné dávce nebo v rozdělené dávce. Avšak je třeba vzít v úvahu, že množství sloučeniny skutečně podávané určí lékař ve světle významných okolností, včetně stavu určeného k ošetřování, zvolené cesty podání, skutečně podávané sloučeniny, věku, hmotnosti a odezvy jednotlivého pacienta a obtížnosti pacientových příznaků, a proto výše uvedené dávkové rozmezí není žádným způsobem míněno jako omezení rozsahu tohoto vynálezu. V některých případech úrovně dávky pod nižší hranicí výše uvedeného rozmezí mohou být více než přiměřené, zatímco v jiných případech ještě větší dávky se mohou používat, aniž by se způsobily jakékoli škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové větší dávky se nejprve rozdělí na několik menších dávek pro podávání během dne.

Pro přípravu tuhých prostředků, jako jsou tablety, se základní aktivní složka smíchá s farmaceuticky přijatelným vehikulem, za vzniku tuhého předformulovaného prostředku, obsahujícího homogenní směs sloučeniny podle tohoto vynálezu. Pokud se zde uvádí předformulovaný prostředek jako homogenní, míní se tím, že aktivní složka je dispergována celkem rovnoměrně v prostředku tak, že se prostředek může snadno rozdělit na stejně účinné formy dávkové jednotky, jako jsou tablety, pilulky a kapsle. Takový tuhý předformulovaný prostředek se potom rozdělí do forem dávkových jednotek typu popsaného

výše, které obsahují od 0,1 do přibližně 500 mg aktivní složky podle tohoto vynálezu.

Tablety nebo pilulky podle tohoto vynálezu se mohou povlékat nebo jinak sestavovat, aby se dosáhlo dávkové formy, která poskytuje výhodu prodlouženého účinku. Například tablety nebo pilulky mohou zahrnovat uvnitř umístěnou dávku a složku vně dávky, která je ve formě povlaku a obklopuje uvnitř umístěnou dávku. Obě složky mohou být odděleny enterální vrstvou, která slouží k zabránění rozpadu v žaludku a dovoluje, aby uvnitř umístěná složka prošla nedotčená do dvanáctníku nebo se uvolnila odloženě. Pro takové enterální vrstvy nebo povlaky se může použít řady materiálů, přičemž mezi takové materiály se zahrnuje řada polymerních kyselin a jejich směsí s takovými materiály, jako je šelak, cetylalkohol a acetát celulózy.

Kapalné formy, do kterých mohou být vpraveny nové přípravky podle tohoto vynálezu pro orální podávání nebo podávání ve formě injekcí, zahrnují vodné roztoky, účelně ochucené sirupy, vodné nebo olejové suspenze, a ochucené emulze s jedlými oleji, jako je olej z bavlníkových semen, sezamový olej, kokosový olej nebo podzemnicový olej, stejně jako elixíry a podobná farmaceutická vehikula.

Prostředky pro inhalaci nebo insuflaci zahrnují roztoky nebo suspenze ve farmaceuticky přijatelných, vodných nebo organických rozpouštědlech nebo jejich směsích a také prášky. Kapalné nebo tuhé prostředky mohou obsahovat farmaceuticky přijatelná vehikula, jako jsou popsána výše. Výhodně se prostředky podávají orální nebo nasální respirační cestou, pro dosažení lokálního nebo systémového účinku. Prostředky ve výhodných farmaceuticky přijatelných rozpouštědlech se mohou rozprašovat za použití inertních plynů. Rozprašované roztoky

se mohou vdechovat přímo z rozprašovacího zařízení nebo rozprašovací zařízení může být připojeno k obličejové masce, pokrývce nebo dýchacímu přístroji, který periodicky vytváří přetlak. Prostředky v roztoku, suspenzi nebo prášku se mohou podávat, výhodně orálně nebo nasálně, ze zařízení, které uvolňuje prostředek vhodným způsobem.

Dále uvedené příklady ilustrují farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu.

Příklad prostředku 1

Připraví se tvrdé želatinové kapsle, které obsahují dále uvedené složky.

Složka	Množství (mg/kapsle)
aktivní složka	30,0
škrob	305,0
stearát hořečnatý	5,0

Výše uvedené složky se smíchají a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství odpovídajícím 340 mg.

Příklad prostředku 2

Připraví se tablety, za použití dále uvedených složek:

Složka	Množství (mg/tableta)
aktivní složka	25,0
celulóza, mikrokrytalická	200,0
oxid křemičitý, koloidní	10,0
kyselina stearová	5,0

Složky se smíchají a slisují do formy tablet, z nichž každá má hmotnost 240 mg.

Příklad prostředku 3

Připraví se suchý práškový inhalační prostředek, který obsahuje dále uvedené složky.

Složka	% hmotnostních
aktivní složka	5
laktóza	95

Aktivní složka se smíchá s laktózou a směs se vnese do inhalačního zařízení na suchý prášek.

Příklad prostředku 4

Tablety, z nichž každá obsahuje 30 mg aktivní složky, se připraví takto:

Složka	Množství (mg/tableta)
aktivní složka	30,0
škrob	45,0
celulóza, mikrokrystalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0
celkem	120 mg

Aktivní složka, škrob a celulóza se protlučou sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,833 mm (US mesh 20), a důkladně se promíchají. S výsledným práškem se smíchá roztok polyvinylpyrrolidonu a vzniklá hmota se vede sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,991 mm (US mesh 16). Granule takto připravené se vysuší za teploty 50 až 60 °C a protlučou sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,991 mm (US mesh 16). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se předem protlučou sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,542 mm (US mesh 30), a potom přidají ke granulím, které se po smíchání lisují na tabletovacím přístroji za vzniku tablet, z nichž každá má hmotnost 120 mg.

Příklad prostředku 5

Kapsle, z nichž každá obsahuje 40 mg léčiva, se připraví takto:

Složka	Množství (mg/kapsle)
aktivní složka	40,0
škrob	109,0
stearát hořečnatý	1,0
celkem	150,0 mg

Aktivní složka, celulóza, škrob a stearát hořečnatý se smíchají, protlučou sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,833 mm (US mesh 20), a plní do tvrdých želatino-vých kapslí v množství odpovídajícím hmotnosti 150 mg.

Příklad prostředku 6

Čípky, z nichž každý obsahuje 25 mg aktivní složky, se připraví takto:

Složka	Množství
aktivní složka	25 mg
glyceridy nasycených mastných kyselin	do 2000 mg

Aktivní složka se protluče sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,246 mm (US mesh 60), a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin, které byly předtím roztaveny za použití minimálně nezbytného tepla. Směs se potom vylije do čípkové formy o nominálním obsahu odpovídajícím hmotnosti 2,0 g a nechá vychladnout.

Příklad prostředku 7

Suspenze, z nichž každá obsahuje 50 mg léčiva na dávku objemu 5,0 ml, se připraví takto:

Složka	Množství
aktivní složka	50,0 mg
xanthanová guma	4,0 mg
natriumkarboxymethylovaná celulóza (11 %) a celulóza, mikrokrytalická (89 %)	50,0 mg
sacharóza	1,75 g
benzoát sodný	10,0 mg
ochucovadlo a barvivo	podle potřeby
čištěná voda	do 5,0 ml

Léčivo, sacharóza a xanthanová guma se promíchají, protlučou sítem, kterým procházejí částice o rozměru 1,651 mm (US mesh 10), a potom smíchají s předem připraveným roztokem mikrokrytalické celulózy a natriumkarboxymethylované celulózy ve vodě. Určitým množstvím vody se zředí benzoát sodný, ochucovalo a barvivo a vše se uvede za míchání do styku se směsí připravenou výše. Poté se přidá dostatečné množství vody, aby se dosáhl požadovaný objem.

Příklad prostředku 8

Kapsle, z nichž každá obsahuje 15 mg léčiva, se připraví takto:

Složka	Množství (mg/kapsle)
aktivní složka	15,0
škrob	407,0
stearát hořečnatý	3,0
celkem	425,0 mg

Aktivní složka, celulóza, škrob a stearát hořečnatý se smíchají, protlučou sítem, kterým procházejí částice o rozměru 0,833 mm (US mesh 20), a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 425 mg.

Příklad prostředku 9

Intravenózní prostředek se může připravit takto:

Složka	Množství
aktivní složka	250,0 mg
isotonický fyziologický roztok	1000 ml

Příklad prostředku 10

Lokální prostředek se může připravit takto:

Složka	Množství
aktivní složka	1 až 10 g
emulgující vosk	30 g
kapalný parafin	20 g
bílý tuhý parafin	do 100 g

Bílý tuhý vosk se zahřívá, až se roztaví. Do taveniny se vnese kapalný parafin a emulgující vosk a vše se míchá až do rozpuštění. K vzniklé směsi se přidá aktivní složka a v míchání se pokračuje, až se sloučenina disperguje. Směs se potom chladí až ztuhne.

Příklad prostředku 11

Sublinguální nebo bukální tablety, z nichž každá obsahuje 10 mg aktivní složky, se mohou připravit takto:

Složka	Množství (na tabletu)
aktivní složka (složky)	10,0 mg
glycerol	210,5 mg
voda	143,0 mg
citrát sodný	4,5 mg
polyvinylalkohol	26,5 mg
polyvinylpyrrolidon	15,5 mg
celkem	410,0 mg

Glycerol, voda, citrát sodný, polyvinylalkohol a polyvinylpyrrolidon se uvedou do vzájemného styku za nepřetržitého míchání a udržují při teplotě přibližně 90 °C. Když polymer přejde do roztoku, roztok se ochladí na teplotu přibližně 50 až 55 °C a k vzniklému roztoku se pomalu přimíchá léčivo. Homogenní směs se vylije do forem zhotovených z inertního materiálu, aby se připravila difuzní základní hmota obsahující léčivo, která má tloušťku přibližně 2 až 4 mm. Tato difuzní základní hmota se potom nařeže do formy jednotlivých tablet, které mají příslušnou velikost.

Jiný výhodný prostředek používaný při způsobech podle tohoto vynálezu používá "náplasti" (transdermální uvolňovací zařízení). Takové transdermální náplasti se mohou použít, aby se dosáhlo kontinuální nebo diskontinuální infuze sloučenin podle tohoto vynálezu v řízeném množství. Konstrukce a použití transdermálních náplastí pro uvolňování farmaceutických přípravků je dobře známé v oboru [viz například US patent č. 5 023 252, vydaný dne 11. června 1991, který se zde zahrnuje do známého stavu techniky]. Takové náplasti mohou být sestrojeny jako farmaceutické přípravky pro kontinuální uvolňování, pulsační uvolňování nebo uvolňování podle požadavku.

Často je žádoucí nebo nutné zavést farmaceutický prostředek do mozku, buď přímo nebo nepřímo. Přímý technický způsob obvykle zahrnuje umístění katetru uvolňujícího léčivo do ventrikulárního systému pacienta, aby se provedl bypass hematoencefalitické bariéry. Jeden takový implantovatelný uvolňovací systém, používaný pro dopravu biologických faktorů do specifických anatomických oblastí těla, je popsán v US patentu č. 5 011 472, vydaném dne 30. dubna 1991, který se zde zahrnuje do známého stavu techniky.

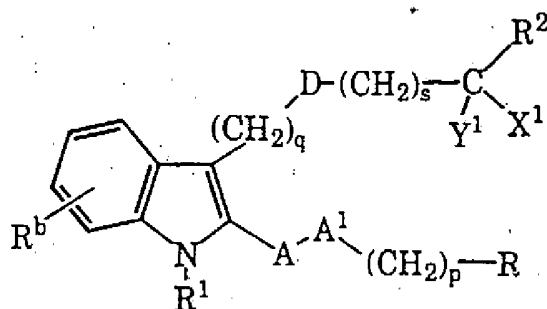
Nepřímý technický postup, kterému se obvykle dává přednost, běžně zahrnuje vytvoření prostředku, který skýtá latenciaci léčiva konverzí hydrofilních léčivých látek na léčiva rozpustná v lipidech nebo prekurzory léčiva. Latenciace se obvykle dosahuje blokováním hydroxyskupin, karbonylových skupin, sulfátového zbytku a primárních aminoskupin, přítomných v léčivu, aby se dosáhlo snadnější rozpustnosti léčiva v lipidech a umožnila se doprava přes hematoencefalitickou bariéru. Podle jiného provedení tohoto vynálezu se uvolňování hydrofilních léčivých látek může zvýšit

intraarteriální infuzí hypertonických roztoků, které mohou přechodně otevřít hematoencefalitickou bariéru.

č.j.	053905
DOŠLO	18. VII. 97
ÚŘAD PRŮMYSLového VLASTNICTVÍ	Příl.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R^b představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyl, hydroxyskupinu nebo atom halogenu,

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_v-R^{1a}$,

kde v znamená číslo 1 to 12 a

R^{1a} znamená fenylovou, naftylovou, hexamethyleniminylovou, piperazinylovou, heptamethyleniminylovou, imidazolinyllovou, piperidylovou, tryptolinylovou, pyrrolidinylovou, chinuklidinylovou nebo morfolinylovou skupinu, přičemž kterákoli z fenylové, naftylové, hexamethyleniminylové, piperazinylové, heptamethyleniminylové, imidazolinyllové, piperidylové tryptolinylové, pyrrolidinylové, chinuklidinylové nebo

morfolinylové skupiny může být substituována jednou nebo větším počtem částí zvolených ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, trifluormethylu, benzylu, fenylu, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku,

příčemž uvedená fenylová, benzylová nebo cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku je popřípadě substituována jednou, dvěma nebo třemi částmi nezávisle na sobě zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

nebo R^{1a} může být substituován skupinou vzorce $-(CH_2)_w-R^{1b}$,

kde w znamená 1 až 12 a

R^{1b} znamená piperidyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, di[(dialkyl)amino(alkylenyl)]-aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, di(alkyl)amino(alkylenyl)aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, fenyl, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, pyrrolidinyl a acetamidoskupinu,

kde uvedený fenyl nebo cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány jednou,

dvěma nebo třemi částmi nezávisle na sobě vybranými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

A znamená vazbu, skupinu vzorce $-(CH_2)_m$ nebo $-C(O)-$,

A¹ znamená vazbu, skupinu vzorce $-NR^a-$, $-O-$, $-(CH_2)_m-$ nebo $-S(O)_n-$,

q představuje číslo 0 až 6,

p představuje číslo 0 až 6,

n znamená 0, 1, nebo 2,

m představuje číslo 0 až 6,

s představuje číslo 0 až 6,

R^a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

D znamená vazbu, alkenylenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-C(X)(Y)-$

kde jeden z X a Y znamená hydroxyskupinu a druhý znamená atom vodíku nebo oba X a Y představují atom vodíku nebo X a Y společně tvoří skupinu vzorce $=O$ nebo $=NOR^C$,

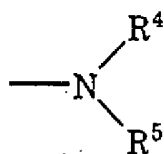
kde R^C znamená atom vodíku, benzyl, acetyl, benzoyl

nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jeden z X^1 a Y^1 znamená hydroxyskupinu a druhý znamená atom vodíku nebo oba X^1 a Y^1 představují atom vodíku nebo X^1 a Y^1 společně tvoří skupinu vzorce $=O$ nebo $=NOR^d$,

kde R^d znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 znamená hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce



kde R^4 a R^5 značí nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části nebo

R^2 znamená heterocyklický kruh zvolený ze souboru, který zahrnuje hexamethyleniminy, piperaziny, heptamethyleniminy, imidazolin, piperidyl, 2-tryptoliny, pyrrolidiny, chinuklidiny nebo morfoliny,

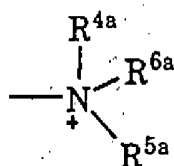
příčemž kterákoli z hexamethyleniminylové, piperazinylové, heptamethyleniminylové, imidazolinyllové, piperidylové, 2-tryptolinylové, pyrrolidinylové,

chinuklidinylové nebo morfolinylové skupiny může být substituována jednou nebo větším počtem částí zvolených ze souboru sestávajícího z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, trifluormethylu, benzylu, fenylu, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, di(alkyl)aminoalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, alkylaminoalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, karboxamidoskupiny, 2-aminoacetylu, alkanoyloxyskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, piperidylu, pyrrolidinylu, pyrimidylu, fenylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, fenoxyalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, piperidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylenylové části, pyrimidinylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, di(di(alkyl)amino(alkylenyl))aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, di(di(alkyl)amino(alkylenyl))amino skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkylenylové části, a acetamidoskupiny,

příčemž kterýkoli z benzylu, fenylu, piperidylu, cykloalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku

v alkylenylové části, fenoxylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinyly, piperidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrimidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části nebo pyrimidylové skupiny může být substituován jednou nebo větším počtem částí vybraných ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, acetamidorskupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo atom dusíku piperidylu, pyrrolidinyly, piperidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrrolidinylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části, pyrimidylalkylenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části nebo pyrimidylové skupiny může být substituován skupinou chránicí aminoskupinu, nebo

R^2 znamená skupinu vzorce



kde R^{4a} , R^{5a} a R^{6a} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyl nebo alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

R^{4a} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyl nebo alkoxyskupinu s 1

až 6 atomy uhlíku a R^{5a} a R^{6a} společně tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, pyrrolidiny, piperidy, hexamethyleniminy nebo heptamethyleniminy, nebo

R^{4a} znamená atom kyslíku a R^{5a} a R^{6a} společně tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, pyrrolidiny, piperidy, hexamethyleniminy nebo heptamethyleniminy,

R znamená fenyl, naftyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, pyraziny, allyl, thiazoly, furyl, pyrimidy, pyridy, chinoly, isochinoly, oxazoly, pyridaziny, imidazoly, triazoly, tetrazoly, hexamethyleniminy, heptamethyleniminy, piperidy, pyrrolidiny, chinuklidiny nebo morfoliny,

přičemž kterákoli z fenylové, naftylové, dihydronaftylové, tetrahydronaftylové, cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, pyrazinylové, thiazolylové, furylové, pyrimidylové, pyridylové, chinolylové, isochinolylové, oxazolylové, pyridazinylové, imidazolylové, triazolylové, tetrazolylové, hexamethyleniminylové, heptamethyleniminylové, piperidylové, pyrrolidinylové, chinuklidinylové nebo morfolinylové skupiny může být substituována jednou nebo větším počtem částí vybraných ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, karboxamidoskupinu, kyanoskupinu, benzyl, fenyl, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy

uhlíku v každé alkylové části, alkanoylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, oxazolyl, dihydrooxazolyl, piperidylalkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, piperidylalkoxyalkylenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenylové části a 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, piperidylalkylenylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylenylové části, fenylalkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylalkylenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku v alkylenylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, piperidyl, pyrimidyl, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a skupinu vzorce $R^X R^Y N-G-L-(alkylenyl)$, kde alkylenylová skupina obsahuje 0 až 6 atomů uhlíku, a acetamidoskupinu,

kde R^X a R^Y jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, heptamethyleniminyl, morfolinyl, piperazinyl nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

kde $R^X R^Y N$ znamená kruh zvolený ze souboru zahrnujícího piperidyl, pyrrolidinyl, hexamethyleniminyl, heptamethyleniminyl, azetidyl, které mohou být připojeny ke G v jakémkoli vhodném místě na kruhu,

kde G znamená alkylenylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku nebo alkinylenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku a

kde L znamená vazbu, skupinu vzorce $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ nebo $-NH-$,

za předpokladu, že pokud A^1 znamená $-NR^a-$, $-O-$ nebo $-S(O)_n-$ a A znamená $-CH_2-$, R^1 neznámá atom vodíku,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 znamená atom vodíku nebo methyl nebo R^{1a} znamená piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl nebo chinuklidinyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^{1a} znamená piperid-3-yl, piperid-2-yl, pyrrolidin-3-yl nebo pyrrolidin-2-yl, piperid-1-yl, piperid-4-yl, pyrrolidin-1-yl nebo pyrrolidin-4-yl nebo fenyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde A^1 znamená vazbu nebo skupinu vzorce $-O-$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde skupina vzorce $-(CH_2)_q-D-(CH_2)_s-$ znamená vazbu, methylen, ethylen nebo skupinu vzorce $-C(O)-$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde jak X^1 , tak Y^1 znamenají atom vodíku, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R^2 znamená piperidylovou skupinu substituovanou aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo piperidylem, nebo R^2 znamená pyrrolidinylovou skupinu substituovanou aminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo pyrrolidinylem, nebo R^2 znamená piperazinylovou skupinu substituovanou fenylem nebo cyklohexylem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde skupina vzorce $-A-A^1-(CH_2)_p-$ znamená skupinu $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$ nebo $-CH_2-S-$, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde R znamená naftyl, fenyl, piperidyl, pyrrolidinylyl nebo cyklohexyl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde R znamená fenyl, který je popřípadě substituován v poloze 4 a v poloze 2 atomem halogenu, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní složku obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 10, v kombinaci s alespoň jednou svou nosnou látkou, ředidlem nebo vehikulem.

12. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 10, k použití při ošetřování stavu spojeného s přebytkem neuro-peptidu Y nebo příbuzného peptidu.

13. Způsob ošetřování stavu spojeného s přebytkem neuropeptidu Y, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává savci, potřebujícímu takové ošetření, účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 10.

14. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 10, k přípravě léčiva pro ošetřování stavu spojeného s přebytkem neuropeptidu Y.

15. Farmaceutický prostředek upravený k ošetřování stavu spojeného s přebytkem neuropeptidu Y, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 10.