

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.05.2005**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.05.2004 05.05.2005**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2004/0400957 2005/0500464**
(33) Země priority: **HU HU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2007**
(Věstník č. 11/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/HU2005/000052**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2005/109987**

(21) Číslo dokumentu:

2006-777

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/34	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/4045	(2006.01)
A61K 31/4458	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

EGIS GYOGYSZERGYÁR NYRT., Budapešť, HU

(72) Původce:

Volk Balázs, Budapešť, HU
Barkóczy József, Budapešť, HU
Simig Gyula, Budapešť, HU
Mezei Tibor, Budapešť, HU
Kapillerné Dezsőfi Rita, Budapešť, HU
Gacsályi István, Budapešť, HU
Pallagi Katalin, Budapešť, HU
Gigler Gábor, Budapešť, HU
Lévay György, Budakeszi, HU
Móricz Krisztina, Budapešť, HU
Leveleki Czilla, Budapešť, HU
Sziray Nóra, Budapešť, HU
Szénási Gábor, Uröm, HU
Egyed András, Budapešť, HU
Hársing László Gábor, Budapešť, HU
Flórian Endréné, Budapešť, HU

(74) Zástupce:

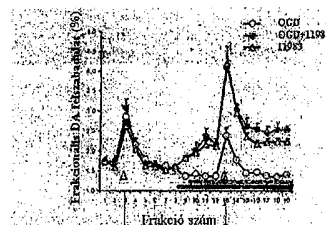
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové piperazinové deriváty dialkyloxindolů

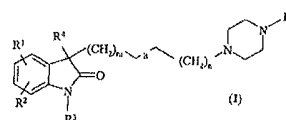
(57) Anotace:

Předložené řešení se týká nových 3,3-disubstituovaných derivátů indol-2-onu obecného vzorce (I), které jsou použitelné při léčení nebo profylaxi onemocnění centrálního nervového systému, gastrointestinálního systému a kardiovaskulárního systému.



osa y: frakční uvolňování dopaminu (%)

osa x: číslo frakce

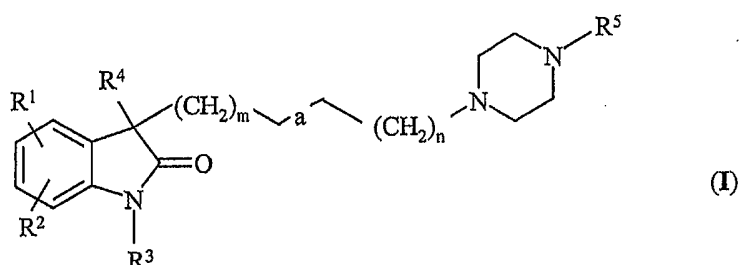


NOVÉ PIPERAZINOVÉ DERIVÁTY DIALKYLOXINDOLŮ

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových 3,3-disubstituovaných derivátů indol-2-onu, způsobu jejich přípravy, farmaceutických kompozic obsahujících uvedené nové deriváty indol-2-onu a použití uvedených sloučenin pro léčení onemocnění.

Konkrétně se předložený vynález týká nových 3,3-disubstituovaných derivátů indol-2-onu obecného vzorce (I),



ve kterém

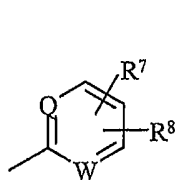
R^1 znamená vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidoskupinu;

R^2 reprezentuje vodík nebo halogen;

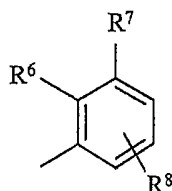
R^3 znamená vodík, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku případně nesoucí arylový substituent nebo aryl případně nesoucí jeden nebo dva halogenové substituenty;

R^4 znamená alkyl mající 1-7 atomů uhlíku;

R^5 reprezentuje skupinu obecného vzorce (IIa) nebo (IIb),



(II a)



(II b)

kde každé Q a W reprezentuje dusík nebo CH;

každý R^6 , R^7 a R^8 znamená vodík, halogen, trifluormethyl, alkyl nebo alkoxykupinu mající 1-7 atomů uhlíku, nebo

R^6 a R^7 společně reprezentují ethylendioxykupinu;

m je 0, 1, nebo 2;

a je jednoduchá, dvojná nebo trojná vazba;

n je 0, 1 nebo 2;

s výhradou spočívající v tom, že v případě, kdy m je 0, pak n je jiné než 0;

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou.

Dosavadní stav techniky

Patent US č. 4,452,808 popisuje deriváty 4-aminoalkylindol-2-onu mající selektivitu vůči D_2 receptoru. Tyto sloučeniny mohou být používány pro léčení hypertenze. Jedna ze sloučenin uvedených v tomto patentu, tj. 4-[2-(di-N-propylamino)ethyl]-2(3H)-indolon, je používána pro klinické léčení Parkinsonovy nemoci.

Evropský patent č. 281,309 popisuje deriváty indol-2-onu nesoucí arylpiperaziny-alkylový substituent v poloze 5, který může být aplikován pro léčení psychotických stavů. Jedna ze sloučenin popisovaných v tomto patentu, tj. 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperaziny]-ethyl]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on, interaguje s D_2 , 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptory a je používána při klinickém léčení jako antipsychotikum.

Evropský patent č. 376,607 popisuje deriváty indol-2-onu substituované v poloze 3 alkympiperaziny-arylovou skupinou, které jsou aktivní vůči 5-HT_{1A} receptorům a jsou účinné při léčení poruch centrálního nervového systému.

V mezinárodní přihlášce vynálezu č. WO 98/008816 jsou popisovány deriváty indol-2-onu obsahující substituovanou alkympiperazinylovou, substituovanou alkyl-piperidinylovou nebo alkyl-cyklohexylovou skupinu v poloze 3. Tyto sloučeniny mají psychotropní aktivitu.

Zrychlování technicko-sociálního vývoje ve dvacátém století vytváří permanentní tlak na adaptaci lidí, který v nepříznivých případech může vést k výskytu adaptačních poruch, jenž představují důležitý rizikový faktor při vývoji onemocnění duševního nebo psycho-somatického původu, např. anxiolytický syndrom, stresová porucha, deprese, schizofrenie, poruchy smyslových orgánů, onemocnění gastrointestiálního traktu, kardiovaskulárního systému a renální poruchy.

Pro léčení shora uvedených klinických stavů jsou nejvíce používána farmaceutika, která vykazují aktivitu vůči benzodiazepinovému systému (např. diazepam) nebo vůči centrálním 5-HT_{1A} receptorům (např. buspiron, ziprasidon). V případě psychosomatických onemocnění je anxiolytická terapie často doplňována podáním farmaceutik majících antihypertenzivní (působící na α_1 a α_2 receptory) nebo antiulcerativní (antagonista H₁-receptoru) aktivitu.

Nicméně anxiolytika benzodiazepinového typu mají několik nežádoucích vedlejších účinků. Mají silný sedativní účinek, způsobují pokles intenzity koncentrace a paměti a fungují jako relaxans hladkého svalstva. Uvedené vedlejší účinky ovlivňují kvalitu života pacientů nepříznivým způsobem, čímž omezují rozsah aplikace takových farmaceutik.

Nicméně farmaceutika, která působí na 5-HT_{1A} receptory a byla dosud aplikována při terapii, mají několik nevýhod a nežádoucích vedlejších účinků. Nevýhodou je, že anxiolytický účinek může být dosažen pouze po léčení po dobu alespoň 10-14 dnů. Navíc se po počáteční době aplikace vyskytuje anxiogenní účinek. Co se týče vedlejších účinků, byla pozorována ospalost, somnolence, závrať, halucinace, bolest hlavy, kognitivní poruchy nebo nauzea. Takové účinky farmaceutik činí spolupráci mezi lékaři a pacienty mnohem těžší, protože pacienti věří, že zhoršování jejich symptomů je důsledkem podání léčiva.

Kromě stresu, který se vyskytuje během adaptace na prostředí, je dalším velkým problémem moderních společností rychle stárnoucí populace. Díky výsledkům moderní lékařské vědy se zvýšila průměrná délka života a onemocnění

vyskytující se v důsledku stárnutí nebo vznikající v pozdějších letech, zejména pak počet duševních nemocí, se znásobily a rozšířily. Řešení léčby Alzheimerovy nemoci, vaskulárních demencí a senilní demence se stalo sociálním problémem.

Dalším důsledkem stárnutí je značné zvýšení počtu poruch sluchu. Podle statistiky WHO trpělo v roce 2001 250 milionů lidí střední nebo těžkou poruchou sluchu. Senilní poruchy sluchu mohou být doloženy u 10% lidí ve věku 45 až 55 let a 25% lidí ve věku 65 až 75 let.

Jako výsledek vyjmenovaných procesů zde existuje silná potřeba mít nová a účinná farmaceutika poskytující účinnější léčení těchto onemocnění.

Podstata vynálezu

Záměrem předloženého vynálezu je vyvinout farmaceutické složky, které nemají shora uvedené nevýhody a nežádoucí účinky, jenž jsou charakteristické pro aktivní agens vázající se na 5-HT_{1A} receptory, a současně mohou být používány k léčení poruch centrálního nervového systému.

Předložený vynález je založen na překvapujícím zjištění, že 3,3-dialkyl-substituované deriváty indol-2-onu obecného vzorce (I) mají signifikantní anxiolytický účinek, ale překvapivě se, na rozdíl od dosavadních sloučenin s podobnou strukturou, nevážou na

5-HT_{1A} receptory. V důsledku toho nemají sloučeniny podle vynálezu shora uvedené vedlejší účinky sloučenin, které se vážou na uvedené receptory. Navíc bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu se také vážou na 5-HT_{2C} a α_1 receptory a vyvolávají uvolnění dopaminu, což značně rozšiřuje rozsah terapeutického použití.

Detailní popis vynálezu

V rámci jednoho provedení poskytuje předložený vynález nové 3,3-disubstituované deriváty indol-2-onu obecného vzorce (I), kde

R^1 znamená vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidoskupinu;

R^2 reprezentuje vodík nebo halogen;

R^3 znamená vodík, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku případně obsahující arylový substituent nebo aryl případně obsahující jeden nebo dva halogenové substituenty;

R^4 znamená alkyl mající 1-7 atomů uhlíku;

R^5 reprezentuje skupinu obecného vzorce (IIa) nebo (IIb),

kde každé Q a W reprezentuje dusík nebo CH;

každý R^6 , R^7 a R^8 znamená vodík, halogen, trifluormethyl, alkyl nebo alkoxy skupinu mající 1-7 atomů uhlíku, nebo

R^6 a R^7 společně reprezentují ethylendioxy skupinu;

m je 0, 1, nebo 2;

a je jednoduchá, dvojná nebo trojná vazba;

n je 0, 1 nebo 2;

s výhradou spočívající v tom, že v případě, kdy m je 0, pak n je jiné než 0;

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Termín "alkyl" používaný v tomto vynálezu má znamenat lineární nebo rozvětvený řetězec nasyceného uhlovodíku mající 1 až 7, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, (např. methylovou, ethylovou, 1-propylovou, 2-propylovou, *n*-butylovou, isobutylovou nebo *tert*-butylovou skupinu atd.)

Termín "halogen" zahrnuje atom fluoru, chloru, bromu a jodu a je výhodně chlor nebo brom.

Odstupující skupina může být alkylsulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina, např. methylsulfonyloxyskupina nebo *p*-toluensulfonyloxyskupina; nebo atom halogenu, výhodně brom nebo chlor.

Termín "farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou" se vztahuje na netoxické soli sloučenin obecného vzorce (I) vytvořené s farmaceuticky přijatelnými organickými nebo anorganickými kyselinami. Anorganické

kyseliny, které jsou vhodné pro tvorbu soli, zahrnují např. kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou nebo dusičnou. Jako organické kyseliny mohou být používány např. kyselina mravenčí, octová, propionová, maleinová, jantarová (sukcinová), mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, malonová, oxalová, mandlová, glykolová, ftalová, benzensulfonová, *p*-toluensulfonová, naftalová nebo methansulfonová. Dále jsou jako farmaceuticky přijatelné soli považovány rovněž uhličitany a hydrogenuhličitany.

Do podskupiny sloučenin obecného vzorce (I) majících cenné farmaceutické vlastnosti patří sloučeniny, kde

R^1 znamená vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidorskupinu;

R^2 reprezentuje vodík nebo halogen;

R^3 je vodík;

R^4 znamená ethyl- nebo 2-methylpropyl;

R^5 reprezentuje skupinu obecného vzorce (IIa) nebo (IIb),

kde Q znamená dusík a W je CH skupina;

každý R^6 , R^7 a R^8 reprezentuje vodík, halogen nebo alkoxy skupinu mající 1-7 atomů uhlíku, nebo

R^6 a R^7 společně vytvářejí ethylendioxy skupinu;

m je 0 nebo 1;

a znamená jednoduchou vazbu;

n je 1;

a farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin obecného vzorce (I) s kyselinou.

Do podskupiny sloučenin obecného vzorce (I) majících obzvláště výhodnou aktivitu patří deriváty, ve kterých

R^1 znamená vodík nebo halogen;

R^2 reprezentuje vodík nebo halogen;

R^3 je vodík;

R^4 reprezentuje ethyl;

R^5 je skupina obecného vzorce (IIa);

každý R^6 , R^7 a R^8 reprezentuje vodík, halogen nebo alkoxykupinu mající 1-7 atomů uhlíku;

m je 1;

a znamená jednoduchou vazbu;

n je 0 nebo 1;

a farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin obecného vzorce (I) s kyselinou.

Další podskupina sloučenin obecného vzorce (I) majících obzvláště výhodnou aktivitu zahrnuje deriváty, ve kterých

R^1 je vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidoskupina;

R^2 je vodík;

R^3 je vodík;

R^4 je ethyl- nebo 2-methylpropyl;

R^5 znamená skupinu obecného vzorce (IIa);

každý R^6 , R^7 a R^8 reprezentuje vodík, halogen, alkoxykupinu mající 1-7 atomů uhlíku, nebo

R^6 a R^7 společně vytvářejí ethylendioxykupinu;

m je 1;

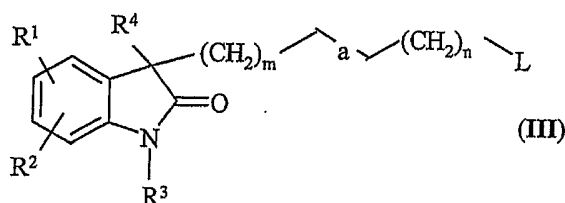
a je jednoduchá vazba;

n je 1;

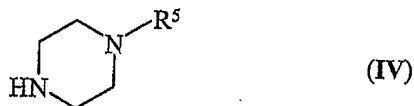
a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

V rámci dalšího provedení poskytuje předložený vynález způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce (III),

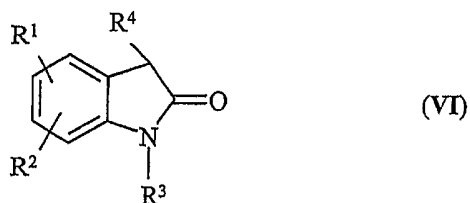


kde L je odstupující skupina, výhodně chlor nebo brom, každé m a n znamená 0, 1 nebo 2 a a je jednoduchá, dvojná nebo trojná vazba, s piperazinovým derivátem obecného vzorce (IV)

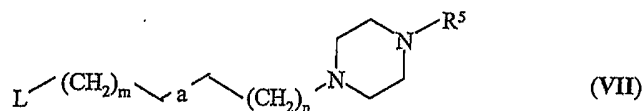


kde R⁵ má shora definovaný význam,
v přítomnosti činidla poutajícího kyselinu; nebo

(b) reakci sloučeniny obecného vzorce (VI),

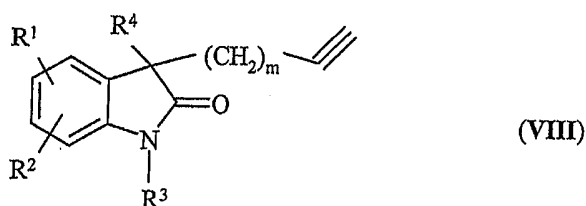


kde R¹, R², R³ a R⁴ mají shora definovaný význam, se sloučeninou obecného vzorce (VII),



kde každé m a n znamená 0, 1 nebo 2, a reprezentuje jednoduchou, dvojnou nebo trojnou vazbu a L je odstupující skupina, výhodně chlor nebo brom, v přítomnosti silné báze; nebo

(c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), kde n je 1 a a znamená trojnou vazbu, reakci sloučeniny obecného vzorce (VIII)



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a m mají shora definovaný význam, s formaldehydem, případně konvertování takto připravené sloučeniny obecného vzorce (III), kde L znamená hydroxyskupinu, na sloučeninu obecného vzorce (III), kde L je atom halogenu nebo arylsulfonyloxyskupina nebo alkylsulfonyloxyskupina, a reakci takto připravené sloučeniny obecného vzorce (III), kde a je trojná vazba a n je 1, se sloučeninou obecného vzorce (IV) v přítomnosti silné báze; nebo

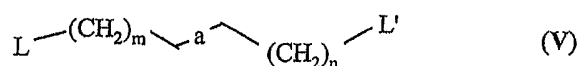
(d) pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, podrobení odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), kde a znamená trojnou vazbu, redukci; nebo

(e) pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a reprezentuje jednoduchou vazbu, podrobení odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), kde a znamená dvojnou nebo trojnou vazbu, redukci,

a, pokud je třeba, halogenaci produktu obsahujícího vodík v poloze R^2 , nebo uvolnění volné báze ze své soli nebo její konvertování na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 - R^5 , a , m a n mají shora definovaný význam, mohou být připraveny reakcemi sloučeniny obecného vzorce (III), kde R^1 - R^4 , a , m a n mají shora uvedený význam a L je odstupující skupina, se sloučeninou obecného vzorce (IV), kde R^5 má význam uvedený výše, podle metod známých z literatury [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, 4th Edition, vol. E16d (ed.: D. Klamann); R. C. Larock: Comprehensive Organic Transformations, 2th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, 789; D. A. Walsh, Y-H. Chen, J. B. Green, J. C. Nolan, J. M. Yanni J. Med. Chem. 1990, 35, 1823-1827].

Během přípravy sloučenin obecného vzorce (III) může být syntéza substituentů provedena ve volitelném pořadí podle metod známých z literatury. Sloučeniny obecného vzorce (III) se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce (V),



- kde L, a, m a n mají shora definovaný význam a L' je odstupující skupina nebo skupina, která může být konvertována na odstupující skupinu - se sloučeninou obecného vzorce (VI), kde R¹-R⁴ mají shora definovaný význam, která byla připravena podle metod známých z literatury [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, vol. V/2b; A. R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1th Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4. (ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98-150 a 339-366; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597].

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R¹-R⁵, a, m a n mají shora definovaný význam, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (VI) - kde R¹-R⁴ mají shora definovaný význam - se sloučeninou obecného vzorce (VII) - kde R⁵, a, m a n mají shora definovaný význam a L je odstupující skupina — podle metod známých z literatury [R. J. Sundberg: The chemistry of indols, Academic Press, New York, 1970, chapter VII.; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A. S. Kende, J. C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10; W. W. Wilkerson, A. A. Kergaye, S. W. Tam J. Med. Chem. 1993, 36, 2899-2907].

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R¹-R⁵ a m mají shora definovaný význam, a je trojná vazba a n je 1, mohou být také připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (VIII) - kde R¹-R⁴ a m mají shora definovaný význam - v přítomnosti formaldehydu se sloučeninou obecného vzorce (IV) - kde R⁵ má shora definovaný význam - metodami, které jsou známy z literatury [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, vol. V/2a (ed.: E. Miiller), 545-549; B. M. Trost, I. Fleming: Comprehensive Organic Syntheses, 1th Edition, Pergamon Press, Oxford, 1991,

vol. 2 (ed.: C. H. Heathcock), 893-898; K Ishizumi, A. Kojima, F. Antoku Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2288-2300].

V určitých případech může být také tato reakce prováděna v několika krocích, tj. v prvním kroku reakcí sloučeniny obecného vzorce (VIII) - kde R^1-R^4 a m mají shora definovaný význam - s formaldehydem a za vzniku sloučeniny obecného vzorce (III), kde R^1-R^4 a m mají shora definovaný význam, n je 1, a je trojná vazba a L je hydroxyskupina. Takto připravená sloučenina se pak nechá reagovat buď přímo se sloučeninou obecného vzorce (IV), nebo $L=OH$ skupina je konvertována nejprve na vhodnější odstupující skupinu metodami, které jsou známy z literatury, a pak se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (IV) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1-R^5 a m mají shora definovaný význam, a je trojná vazba a n je 1.

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1-R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a je jednoduchá nebo dvojná vazba, mohou být také připraveny redukcí sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1-R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a je trojná vazba, metodami, které jsou známy z literatury [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 4th Edition, vol. IV/1c a IV/1d (ed.: H. Kropf); J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms and structure, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, 771-780].

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1-R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a je jednoduchá vazba, mohou být připraveny redukcí sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1-R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a je dvojná vazba, podle metod, které jsou známy z literatury [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 4th Edition, vol. IV/1c a IV/1d (ed.: H. Kropf); J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms and structure, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, 771-780].

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 - R^5 , a, m a n mají shora definovaný význam, mohou být připraveny tvorbou substituentů R^1 - R^8 v rozdílném pořadí v posledním kroku reakce. V tomto případě jsou používány sloučeniny obecného vzorce (I) jako výchozí látka, přičemž všechny substituenty mají shora definovaný význam kromě jediného, který má být vytvořen. Zavedení a konverze substituentů může být připravena podle metod, které jsou známy z literatury [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, IV/1a-d; vol. V/2b]. Během zavedení substituentů může být nezbytné použití či odstranění chránicích skupin. Takové metody jsou uvedeny v T. W. Greene, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, 1981.

Sloučeniny obecných vzorců (IV), (V) a (VII) jsou známy z literatury nebo mohou být připraveny analogickými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce (VI), kde R^1 - R^4 mají shora definovaný význam, mohou být připraveny známými metodami, přičemž příprava substituentů může být provedena ve volitelném pořadí podle metod, které jsou známy z literatury [A. R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1th Edition Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4 (ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98-150 and 339-366; C. Gautier, M. Aletru, Ph. Bovy WO 99/62900; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A. S. Kende, J. C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10].

Během přípravy sloučenin obecného vzorce (VIII), kde R^1 - R^4 mají shora definovaný význam a m je 1, 2 nebo 3, může být zavedení substituentů R^1 - R^4 a $-(CH_2)_m-C\equiv CH$ provedeno ve volitelném pořadí podle metod, které jsou známy z literatury [A. R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1th Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4 (ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98-150 and 339-366; C. Gautier, M. Aletru, Ph. Bovy WO 99/62900; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A. S. Kende, J. C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1-10]. Sloučeniny obecného vzorce (VIII) mohou být

výhodně připraveny alkylací sloučeniny obecného vzorce (VI) - kde R^1-R^4 mají shora definovaný význam - se sloučeninou obecného vzorce (IX), kde m je 1, 2 nebo 3 a L je odstupující skupina, podle metod, které jsou známy z literatury.

Sloučeniny obecného vzorce (I) připravené metodami podle vynálezu mohou být uvolněny ze svých solí nebo konvertovány na farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou podle metod, které jsou známy z literatury.

V rámci dalšího provedení poskytuje předložený vynález farmaceutické kompozice obsahující jako aktivní složku sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl ve směsi s jedním nebo více standardními nosiči nebo pomocnými látkami.

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu obsahují obecně 0,1-95 hmotn.%, výhodně 1-50 hmotn.%, zejména pak 5-30 hmotn.% aktivní složky.

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu mohou být vhodné pro perorální (např. ve formě prášku, tablet, tablet s povlakem, kapslí, mikrokapslí, pilulek, roztoků, suspenzí nebo emulzí), parenterální (např. injekční roztoky pro intravenózní, intramuskulární, subkutánní nebo intraperitoneální použití), rektální (např. ve formě čípků) transdermální (např. ve formě náplastí) nebo lokální (např. ve formě mastí nebo náplastí) podání nebo aplikace ve formě implantátů. Pevné, měkké nebo tekuté farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou být připraveny metodami, které se standardně používají ve farmaceutickém průmyslu.

Pevné farmaceutické kompozice pro perorální podání obsahující sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou mohou obsahovat plnidla nebo nosiče (např. laktózu, glukózu, škrob, fosforečnan draselný, mikrokystalickou celulózu), pojiva (např. želatinu, sorbit, polyvinylpyrrolidon), dezintegrační prostředky (např. kroskarmelózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, krospondon), pomocné prostředky pro tabletaci (např.

stearát hořečnatý, talek, polyethylenglykol, kyselinu orthokřemičitou, oxid křemičitý) a povrchově aktivní prostředky (např. laurylsulfát sodný).

Tekuté kompozice vhodné pro perorální podání mohou být roztoky, suspenze nebo emulze. Takové kompozice mohou obsahovat suspenzační prostředky (např. želatinu, karboxymethylcelulózu), emulgátory (např. monooleát sorbitanu), rozpouštědla (např. vodu, oleje, glycerol, propylenglykol, ethanol), pufrovací prostředky (např. acetátové, fosfátové, citrátové pufrы) a konzervační prostředky (např. methyl-4-hydroxybenzoát).

Tekuté farmaceutické kompozice vhodné pro parenterální podání jsou obecně sterilní izotonické roztoky případně obsahující kromě rozpouštědla pufrovací a konzervační prostředky.

Měkké farmaceutické kompozice obsahující jako aktivní složku sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, např. čípky, obsahují aktivní složku rovnoměrně dispergovanou v základní surovině pro čípky (např. v polyethylenglykolu nebo kakaovém oleji).

V rámci dalšího provedení umožňuje předložený vynález použití derivátu indol-2-onu obecného vzorce (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro přípravu farmaceutických kompozicí vhodných pro léčení nebo profylaxi onemocnění centrálního nervového systému nebo psychosomatických poruch zahrnujících úzkostné syndromy, zejména generalizované úzkostné poruchy, panickou poruchu, kompulzivní poruchu, sociální fóbiu, agorafóbiu, fóbie v souvislosti se specifickými situacemi, posttraumatické stresové poruchy, posttraumatické poruchy paměti, kognitivní poruchy, sexuální dysfunkce mající původ v centrálním nervovém systému, depresi, schizofrenii, gastrointestinální a kardiovaskulární onemocnění.

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu mohou být připraveny metodami, které jsou známy z farmaceutického průmyslu. Aktivní složka je smíchána s farmaceuticky přijatelným pevným nebo tekutým nosičem a/nebo

pomocnými látkami a směs je poté uvedena do galenické formy. Nosiče a pomocné látky společně s metodami, které mohou být používány ve farmaceutickém průmyslu, lze nalézt v literatuře (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu obsahují obecně jednotkovou dávku. Denní dávka pro dospělé jedince (lidi) může být obecně 0,1-1000 mg sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou na kg tělesné hmotnosti. Uvedená denní dávka může být podávána v jednom nebo několika podílech. Skutečná denní dávka závisí na několika faktorech a je stanovena lékařem.

V rámci dalšího provedení poskytuje předložený vynález použití sloučenin obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou pro léčení nebo profylaxi onemocnění centrálního nervového systému a psychosomatických poruch zahrnujících úzkostný syndrom, zejména generalizované úzkostné poruchy, panickou poruchu, kompulzivní poruchu, sociální fóbii, agorafóbii, fobie v souvislosti se specifickými situacemi, postraumatické stresové poruchy, postraumatické poruchy paměti, kognitivní poruchy, sexuální dysfunkce mající původ v centrálním nervovém systému, depresi, schizofrenii, pokles mentálních funkcí v souvislosti s úhynem mozkových buněk, Alzheimerovu nemoc, mrtvici, demence, navíc gastrointestinální a kardiovaskulární onemocnění, zejména hypertenzi. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také používány pro léčení poruch sluchového orgánu, které se vyvinulo v důsledku léčení hučení v uších.

Z evropského patentu č. No. 376,607 a z literatury (A. Dekeyne, J.M. Rivet, A. Gobert, M. J. Millan: *Neuropharmacology* 40 (7) p. 899-910 (2001); J.S. Sprouse et al: *Neuropsychopharmacology* 21 (5) p.622-631 (1999); A. Newman-Tancredi et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 355 (2-3) pp. 245-246 (1998)) je známo, že sloučeniny 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onového typu podle dosavadní techniky se selektivně vážou na 5-HT_{1A} receptor, a tím ovlivňují centrální nervový systém. V důsledku

toho mohou být používány pro léčení deprese a úzkostných poruch, dále pak k léčení kardiovaskulárních, gastrointestinálních a renálních onemocnění.

Předložený vynález je založen na překvapujícím faktu, že 3,3-dialkylové deriváty indol-2-onu obecného vzorce (I) mají anxiolytickou aktivitu, ale nevážou se na 5-HT_{1A} receptory. To je takové důvod, proč lze očekávat, že sloučeniny podle vynálezu nemají shora uvedené nežádoucí vedlejší účinky, které jsou charakteristické pro aktivní složky vázající se na 5-HT_{1A} receptory. Dalším překvapujícím zjištěním bylo, že sloučeniny obecného vzorce (I), kromě své anxiolytické aktivity, mohou také ovlivňovat uvolňování dopaminu v uších v souvislosti s jejich vazbou na 5-HT_{2C} receptory a také se vážou na α_1 receptory.

Vazba na receptory, s výjimkou vazby na 5-HT_{2C} receptor, byla stanovena na cerebrálních preparátech ze samců potkanů kmene Wistar vážících 120-200 g. Pro přípravu vazby na 5-HT_{1A} receptor byly používány preparáty frontálního kortexu. Studie vazby na α_1 receptor byly prováděny na izolovaných preparátech z frontálního kortexu. Pro experimenty s vazbou na 5-HT_{1C} receptor bylo používáno choroidní pletivo z prasat. Obsahy proteinů z membránových preparátů byly stanoveny podle metody Lowryho (1951).

Vazba na 5-HT_{1A} receptory byla zkoumána podle metody publikované Peroutkou (S. J. Peroutka: J. Neurochem. 47, p. 529 (1986)). Ligand byl tritiovaný 8-hydroxy-*N,N*-dipropyl-2-amino-tetralin (8-OH-DPAT). Pro stanovení nespecifické vazby bylo použito 10 μ M serotoninu. Inkubační objem krve činil 250 μ l. Inkubace byla prováděna při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Reakce byla ukončena přidáním 9 ml 50 mM ledového TRIS-HCl pufru (pH=7,7) a rychlou vakuovou filtrací za použití filtračního papíru se skleněnou vatou typu Whatman GFIB. Zachycená radioaktivita byla měřena na kapalinovém scintilačním spektrometru.

V průběhu testů vazby na 5-HT_{2C} a α_1 receptory byl používán ³H-mesulergin (1,0 nM), resp. ³H-prazosin (0,3 nM). Nespecifickými vazebnými ligandy byly mianserin (1 μ M), resp. prazosin (1 μ M).

Hodnota IC_{50} je koncentrace, při které je rozdíl mezi celkovou vazbou a nespecifickou vazbou v přítomnosti dané koncentrace specifického ligandu 50%. Sloučeniny s hodnotou IC_{50} menší než 100 nmol byly považovány v tomto testu za účinné. Výsledky experimentů jsou uvedeny v tabulkách 1 až 3.

Tabulka 1Test vazby na 5-HT_{1A} receptor

Příklad č.	IC_{50} nmol
61.	>200
68.	>200
72.	>200
75.	>200
78.	>200
79.	>400
86.	>300
89.	>300
90.	>300
87.	>400
95.	>300
96.	>400

Podle výsledků uvedených v tabulce 1 je vidět, že testované sloučeniny se neváží na 5-HT_{1A} receptory.

Tabulka 2Test vazby na 5-HT_{2C} receptor

Příklad č.	IC_{50} nmol
57.	<50

61.	<100
68.	<100
72.	<100
78.	<100

Tabulka 3Test vazby na α_1 receptor

Příklad č.	IC ₅₀ nmol
59.	<100
60.	<100
62.	<100
63.	<50
64.	<50
69.	<50
61.	<100
68.	<100
72.	<30
75.	<100
78.	<100

Jak je možné z tabulek 2 a 3 vidět, mají sloučeniny podle vynálezu významnou vazebnou afinitu k 5-HT_{2C} a α_1 receptorům.

Anxiolytický účinek sloučenin podle předloženého vynálezu byl zkoumán na potkanech při pitném konfliktním modelu podle Vogela a při testu ve zvýšeném

bludišti ve tvaru kříže (S. Pelow, P. Chopin, S.E. File, J. Briley: Neurosci. Methods 14, p. 149 (1985)).

Pitný konfliktní model podle Vogela

V experimentu byly používány samci potkanů kmene Wistar rats vážící 160-180 g. Zvířatům byl znemožněn přístup k vodě po dobu 48 hodin a ke stravě po dobu 24 hodin před testem. Testované sloučeniny nebo nosič byly podávány intraperitoneálně 30 minut před testem. V testovací komoře měla zvířata volný přístup k pitné vodě. Po každých 20 líznutích byly během 5 minutové testovací doby skrz přívod pitné vody aplikovány zvířatům elektrické šoky. Zaznamenáván byl počet potrestaných líznutí. Účinek testovaných sloučenin byl vyjádřen jako % přírůstek počtu tolerovaných šoků. Pro každou sloučeninu byla stanovena minimální účinná dávka (MED). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

Pitný konfliktní model podle Vogela

Příklad č.	MED mg/kg i.p.
68.	10
69.	10
71.	20
75.	10
76.	10
85.	5
87.	5
95.	10

Test na krysách ve zvýšeném bludišti ve tvaru kříže

Při experimentech byl používán dřevěný kříž vyvýšený o 50 cm nad úroveň podlahy, 15 cm široký se 100 cm dlouhými rameny. Strany a konce dvou protilehlých ramen kříže byly vybaveny 40 cm vysokými stěnami, nicméně

ramena byla otevřena na 15 x 15 cm v centrální oblasti (zavřená ramena). Dvě další protilehlá ramena nebyla uzavřena stěnami (otevřená ramena).

K experimentům byly používány samci potkana kmene Sprague-Dawley vážící 200-220 g. Zvířata byla umístěna v centrální oblasti soupravy 60 minut po ošetření a v průběhu 5 testovacích minut byly získávány následující čtyři parametry:

- Doba strávená v otevřených ramenech,
- Doba strávená v zavřených ramenech,
- Počet vstupů do otevřených ramen,
- Počet vstupů do zavřených ramen.

Účinek byl vyjádřen buď jako procentuální přírůstek času stráveného v otevřených ramenech nebo jako počet vstupů do otevřených ramen. Pro každou sloučeninu byla stanovena MED (minimální účinná dávka) v souvislosti s dobou strávenou v otevřených ramenech. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5

Test potkanů ve zvýšeném bludišti ve tvaru kříže

Příklad č.	MED (mg/kg p.o.)
85	0,1
87	0,3
95	0,1

Z tabulky výše je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce (I) mají signifikantní anxiolytickou aktivitu.

Studie účinků na poruchu sluchu a šelest v uších byla provedena na morčetech domácích vážících 145-375 g (Toxicoop, Hungary) podle metody Gáborjána a spol.. (Gáborján, A., Lendvai, B, Vizi, E.S.: Neuroscience 90, p. 131 (1999)). Uvolňování dopaminu ve vnitřním uchu, jež koreluje s poruchou sluchu, bylo

měřeno na vzorcích z kochleárních preparátů (laterální olivokochleární svazky) pomocí HPLC. Vzorky byly odebírány každé 3 minuty během 60 minut (20 frakcí). Obecně byla aplikována stimulace elektrického pole během třetí a třinácté frakce (S1, S2, 2 Hz, 360 šoků, 60 V; Grass Medical Instruments). V příslušných experimentech byla ischemie (deprivace kyslíku a glukózy, OGD) mimikována perfúzí pufru nasyceného 100% dusíkem a obsahujícího sacharózu místo glukózy. Výsledky jsou vyjádřeny jako procentuální množství uvolněného dopaminu na frakci. Statistická analýza byla provedena analýzou odchylky (ANOVA), poté Tukeyovým testem.

Výsledky účinku sloučeniny podle příkladu 76 na uvolnění dopaminu ve vnitřním uchu morčete domácího jsou uvedeny na obrázku 1. Počáteční stimulace (SI) vyvolala značné uvolnění dopaminu, které bylo sníženo po druhé stimulaci po deprivaci kyslíku a glukózy, ale v přítomnosti sloučeniny podle příkladu 76 došlo ke stabilizaci uvolňování při signifikantně vyšší hladině než bez deprivace kyslíku a glukózy. Tento účinek může být interpretován jako inhibice poruchy sluchu.

Neuroochranný účinek sloučenin podle vynálezu byl demonstrován na modelu globální cerebrální ischemie vyvolané bilaterální karotickou okluzí. Jako testovací zvířata byla používána samci pískomila mongolského vážící 60-90 g. Testované sloučeniny byly podávány intraperitoneálně v dávce 30 mg/kg 45 minut po chirurgickém zákroku. Testované látky byly suspendovány v 0,4% roztoku methylcelulózy. Při narkóze vyvolané diethyletherem byly odkryty pravá a levá běžná karotická artérie pomocí přední cervikální incize provedené ve střední linii a izolovány od bloudivého nervu a okolní tkáně. Úplné zadržení toku karotické krve bylo dosaženo připnutím aneuryzmového kolíčku po dobu 3 minut. Během chirurgického zákroku byla tělesná teplota zvířat udržována na individuální předoperační úrovni ($37,5 \pm 0,5$ °C) za pomoci elektrické podušky a zahřívací lampy.

Čtyři dny po chirurgickém zákroku byla zvířata anestetizována 60 mg/kg i.p. nembutalu (10 ml/kg) a perfundována skrz srdce nejprve fyziologickým

roztokem, poté fixačním roztokem obsahujícím 0,1% glutaraldehydu, 4% paraformaldehydu a 0,2% kyseliny pikrové v 0,1 M fosfátovém pufru (pH 7,4) po dobu 30 minut. Mozek byl odstraněn z lebky a postfixován po dobu alespoň jednoho týdne při teplotě 4 °C ve stejném fixačním roztoku.

Alternativní koronární řezy o tloušťce 60 μm byly odřezány z různých úrovní dorsálního hippocampu mikrotomem. Řezy byly opakovaně promývány v 0,1 M fosfátovém pufru (pH 7,4) a značeny stříbrnou impregnací. Řezy byly skladovány dvakrát v přípravném roztoku (2% roztok hydroxidu sodného a 0,875% roztok hydroxidu amonného) po dobu 5 minut, impregnovány po dobu 10 minut v 0,875% roztoku hydroxidu amonného a 0,5% roztoku dusičnanu stříbrného) a umístněny do promývacího roztoku (0,5% roztok uhličitanu sodného a 0,01% roztok dusičnanu amonného rozpuštěný v 29,1% vodném roztoku ethanolu) dvakrát po dobu 2 minut a jednou po dobu 1 minuty. Řezy poté byly vyvíjeny v 9,9% ethanolickeém roztoku obsahujícím 1,5% roztok formaldehydu a 0,01% dusičnanu amonném a fixovány třikrát po dobu 3 minut v 0,5% roztoku kyseliny octové. Značené řezy byly umístněny do 0,1M fosfátového pufru (pH 7,4) a chrómové želatiny, aplikovány na sklo, dehydratovány a ošetřeny xylolem. Vrchní skla byla fixována pojivem DPX (Fluka).

Řezy byly zkoumány světelnou mikroskopií a celkové poškození neuronů v hippocampálních CA1 subpolích v obou hippocamech bylo vyhodnoceno na šestistupňové stupnici: (0) – nepoškozeno, (1) – 0-10%; (2) – 20-30%; (3) – 30-50%; (4) – 50-70%; (5) – 70-90%; (6) – 90-100% ztráta buněk. Skupinové rozdíly mezi skupinami ošetřovanými léčivem a nosičem byly statisticky analyzovány Mann-Whitney U-testem. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6

Neuroochranný účinek při globálním ischemickém testu

Sloučenina	Dávka (mg/kg) i.p.	Ztráta buněk CA1 (skóre)	Účinek (%)

Kontrola	30	5,00	-52
Sloučenina podle příkladu 76		2,40*	
Kontrola	30	5,00	-46
Sloučenina podle příkladu 85		2,70*	
Kontrola	30	4,40	-38
Sloučenina podle příkladu 90		2,73*	

* $p < 0,05$ oproti kontrole, Mann-Whitney U-test

Výsledky shora uvedených experimentů ukazují, že sloučeniny podle vynálezu signifikantně snižují úhyn buněk v oblasti CA1 hippocampu zvířat, které překonávali globální cerebrální ischemii. Tyto výsledky potvrzují, že testovaná sloučenina má signifikantní neuroochrannou aktivitu.

Na základě shora uvedených experimentů lze říci, že nové sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při léčení určitých poruch centrálního nervového systému a kardiovaskulárního systému. Takové poruchy centrálního nervového systému zahrnují různé formy úzkosti (generalizovanou úzkostnou poruchu, kompulzivní poruchu, panickou poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu, sociální fóbii, depresi, úbytek mentálních schopností v důsledku úhynu buněk mozku (např. Alzheimerova nemoc, mrtvice, demence). Navíc sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčení kardiovaskulárních nemocí, zejména hypertenze. Další účinky sloučenin podle vynálezu zahrnují poruchu sluchu a šelest v uchu vyskytující se jako vedlejší účinek při medicínálních terapiích.

Překvapivě, na rozdíl od dosavadních sloučenin majících podobnou strukturu, neúčinkují sloučeniny podle vynálezu na 5-HT_{1A} receptory. Vykazují značnou vazbu na 5-HT_{2C} receptory, o kterých se předpokládá, že hrají roli při patologickém mechanismu úzkosti. Díky účinku na α_1 receptory mohou být sloučeniny podle vynálezu používány při léčení kardiovaskulárních onemocnění. Účinek vyvolávající uvolnění dopaminu ve vnitřním uchu morčete domácího ukazuje, že sloučeniny vynálezu jsou účinné při léčení poruchy sluchu a šelestu v uších.

Další detaily předloženého vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech, které nemají nikterak limitovat rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1****5-Chlor-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on**

Požadovaná sloučenina byla připravena z 5-chlor-oxindolu podle metod, které jsou známy z literatury [B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595]. 1,68 g (0,01 mol) 5-chlor-oxindolu bylo rozpuštěno v 20 ml ethanolu a do tohoto roztoku bylo přidáno 1,0 g Raneyová niklu. Reakční směs se nechala reagovat v autoklávu při teplotě 110 °C po dobu 36 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován, rozpouštědlo odpařeno a zbytek byl rekrystalizován ze směsi z hexanu a ethylacetátu.

Výtěžek: 0,86 g bílého prášku (44 %).

Teplota tání: 121-123 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3156, 1701 (C=O), 782 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 9,27 (br s, 1H, NH), 7,21 (1H, s, H-4), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H-6), 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-7), 3,47 (t, 1H, J = 5,5 Hz, H-3), 2,03 (m, 2H, CH₂), 0,92 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): 180,5, 140,4, 131,2, 127,8, 127,6, 124,5, 110,7, 47,5, 23,5, 9,9 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₀H₁₀ClNO (195,65):

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

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

Příklad 2**5-Brom-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on**

3-Ethyloxindol (16,1 g; 0,10 mol) byl rozpuštěn v 350 ml acetonitrilu, roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C a k němu byl po kapkách přidáván při stejné teplotě v rozmezí 2 hodin roztok *N*-bromsukcinimidu (17,8 g; 0,10 mol) v 150 ml acetonitrilu. Reakční směs byla míchána nejprve při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a poté při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Roztok byl odpařen, bílá látka separovaná v krystalické formě byla extrahována dichlormethanem a 1 M

roztokem NaOH a organická fáze byla extrahována znovu alkalickou vodou k odstranění sukcinimidu. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, filtrována a odpařována. Separovaná bílá látka byla rekrystalizována ze směsi heptanu a ethylacetátu.

Výtěžek: 15,24 g bílého prášku (63 %).

Teplota tání: 125-127 °C (heptan-ethylacetát).

IR (KBr): 3154, 1700 (C=O), 812 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 8,90 (1H, s), 7,36-7,32 (2H, m), 6,81 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 3,43 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 2,03 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 0,92 (3H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 180,3, 140,8, 131,6, 130,7, 127,2, 114,9, 111,2, 47,2, 23,4, 9,9 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (240,10):

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

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

Příklad 3

4-(4-Pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-in-1-ol-dihydrochlorid

2-(Piperazin-1-yl)-pyrimidin (10,8 g; 66 mmol) byl smíchán s propargylalkoholem (3,9 ml; 66 mmol), poté k nim byl přidán monohydrát octanu měďnatého (0,75 g; 3,8 mmol) a za míchání byl do této reakční směsi napipetován 37% vodný roztok formalinu (20 ml, 265 mmol). Zelená suspenze byla refluxována po dobu 2 hodin, poté ochlazená a k ní byla přidána voda a chloroform a světle zelená látka nerozpustná v obou fázích byla odfiltrována. Vodná fáze byla extrahována dvakrát chloroformem, organické fáze byly spojeny, sušeny nad síranem sodným a odpařovány. Zbýlý hnědý olej byl rozpouštěn v ethylacetátu a k němu byl za míchání přikapáván roztok 2 molárních ekvivalentů chlorovodíku v isopropanolu. Separovaná bílá sůl byla odfiltrována, míchána v horkém isopropanolu, ochlazená a filtrována.

Výtěžek: 12,7 g bílého prášku (63 %).

Teplota tání: 187-188 °C (methanol).

IR (KBr): 3295, 1625 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz): 12,1 (br s, 1H), 8,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,12 (br s, 4H), 6,88 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,62-3,48 (m, 4H), 3,20 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS, 101 MHz): 159,1, 158,2, 111,5, 90,5, 73,1, 49,8, 49,2, 44,9, 40,9 ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (305,21).

Příklad 4

4-[4-(2-Methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-in-1-ol-dihydrochlorid

1-(2-Methoxyfenyl)-piperazin (12,7 g; 66 mmol) byl smíchán s propargylalkoholem (3,9 ml; 66 mmol), k nim byl přidán monohydrát octanu měďnatého (0,75 g; 3,8 mmol) a za míchání byl do této reakční směsi napipetován 37 % vodný roztok formalinu (20 ml, 265 mmol). Zelená suspenze byla refluxována po dobu 1,5 hodiny a poté ochlazena, k ní byla přidána voda a chloroform a světle žlutá látka nerozpustná v obou fázích byla odfiltrována. Vodná fáze byla extrahována dvakrát chloroformem, spojené organické fáze byly sušeny nad síranem sodným a odpařovány. Zbylý hnědý olej byl rozpouštěn v ethylacetátu a k němu byl za míchání přikapáván roztok 2 molárních ekvivalentů chlorovodíku v isopropanolu. Separovaná bílá sůl byla filtrována, rozpuštěna v horkém isopropanolu, ochlazena a filtrována.

Výtěžek: 16,3 g bílého prášku (74 %).

Teplota tání: 179-181 °C (ethylacetát-ethanol).

IR (KBr): 3324, 2853 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , DSS, 400 MHz): 7,45 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,15 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 1,7$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (br s, 8H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , DSS, 101 MHz): 154,3, 134,6, 124,1, 122,8, 115,5, 92,4, 75,0, 58,4, 52,1, 51,7, 48,8 ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (333,26).

Příklad 5**4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-in-1-ol-dihydrochlorid**

1-(3-Chlorfenyl)-piperazin (19,7 g; 0,10 mol) byl navážen k propargylalkoholu (11,8 ml; 0,20 mol), k nim byl přidán monohydrát octanu měďnatého (1,0 g; 5,2 mmol) a za míchání byl do této reakční směsi napipetován 37 % vodný roztok formalinu (50 ml). Zelená suspenze byla refluxována po dobu 2 hodin, poté ochlazená a k ní byla přidána voda a chloroform a světle zelená látka nerozpustná v obou fázích byla odfiltrována. Vodná fáze byla extrahována dvakrát chloroformem, spojené organické fáze byly sušeny nad síranem sodným a odpařovány. Zbylý hnědý olej byl rozpouštěn v ethylacetátu a k němu byl za míchání přikapáván roztok 2 molárních ekvivalentů chlorovodíku v ethylacetátu. Separovaná bílá sůl byla filtrována, rozpuštěna v horkém isopropanolu, ochlazená a filtrována.

Výtěžek: 26,6 g bílého prášku (79 %).

Teplota tání: 171-173 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 8,6 (2H, br s), 7,28 (1H, t, J= 8,0 Hz), 7,07 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,87 (1H, d, J= 2,0 Hz), 4,23 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,95 (2H, br s), 3,55 (2H, brs), 3,22(4H,brs) ppm.

C₁₄H₁₉Cl₃N₂O (337,68).

Příklad 6**4-(4-Fenylpiperazin-1-yl)-but-2-in-1-ol-dihydrochlorid**

1-Fenylpiperazin (16,2 g; 0,10 mol) byl navážen k propargylalkoholem (11,8 ml; 0,20 mol), k nim byl přidán monohydrát octanu měďnatého (1,0 g; 5,2 mmol) a za míchání byl do této reakční směsi napipetován 37 % vodný roztok formalinu (50 ml). Zelená suspenze byla refluxována po dobu 2 hodin, poté ochlazená a k ní byla přidána voda a chloroform a světle zelená látka nerozpustná v obou fázích byla odfiltrována. Vodná fáze byla extrahována dvakrát chloroformem, spojené organické fáze byly sušeny nad síranem sodným a odpařovány. Zbylý hnědý olej byl rozpouštěn v ethylacetátu a k němu byl za míchání přikapáván roztok 2 molárních ekvivalentů chlorovodíku v ethylacetátu. Separovaná bílá sůl byla odfiltrována, rozpuštěna v horkém isopropanolu, ochlazená a filtrována.

Výtěžek: 18,5 g bílého prášku (61 %).

Teplota tání: 190-193 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 7,4 (2H, br s), 7,30 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,15 (2H, t, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,24 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,83 (2H, br s), 3,58 (2H, br s), 3,28 (2H, br s) ppm.

C₁₄H₂₀Cl₂N₂O (303,23).

Příklad 7

2-[4-(4-Chlorbut-2-ynyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-dihydrochlorid

Do thionylchloridu (30 ml; 0,41 mol) byl za míchání přidán po malých částech špachtlí 4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-in-1-ol-dihydrochlorid (9,61 g; 31,5 mmol). Po přidání byla reakční směs zahřívána k refluxu, přičemž bylo možné pozorovat intenzivní tvorbu plynu. Výchozí látka se rozpustila a produkt oddělil ve formě soli. Do reakční směsi bylo přidáno 15 ml toluenu a směs se míchala do té doby, dokud nepřestala tvorba plynu (asi půl hodiny). Směs pak byla ochlazená, sněhobílý prášek filtrován, promýván ethylacetátem a sušen.

Výtěžek: 8,77 g bílého prášku (86%).

Teplota tání: 178-179 °C (ethanol).

IR (KBr): 1622 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 12,4 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 4,8 Hz, 6,7 (br s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 160,1, 158,3, 111,5, 85,5, 75,7, 49,9, 44,6, 40,5, 30,7 ppm.

C₁₂H₁₇Cl₃N₄ (323,65).

Příklad 8

1-(4-Chlorbut-2-ynyl)-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-dihydrochlorid

Do thionylchloridu (40 ml; 0,55 mol) byl za míchání přidán po malých částech špachtlí 4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-in-1-ol-dihydrochlorid (13,3 g; 40 mmol). Po přidání byla reakční směs zahřívána k refluxu, přičemž

bylo možné pozorovat intenzivní tvorbu plynu. Výchozí látka se rozpustila a produkt oddělil ve formě soli. Do reakční směsi bylo přidáno 30 ml toluenu a směs se míchala do té doby, dokud nepřestala tvorba plynu. Směs pak byla ochlazená, bílý prášek filtrován, promýván ethylacetátem a sušen.

Výtěžek: 12,52 g bílého prášku (89 %).

Teplota tání: 174-175 °C (CH₃CN).

IR (KBr): 2400, 2200 cm⁻¹.

¹H-NMR (D₂O, DSS, 200 MHz): 7,51-7,43 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (br s, 8H) ppm.

¹³C-NMR (D₂O, DSS, 50 MHz): 154,3, 134,2, 132,2, 124,2, 122,9, 115,6, 89,6, 75,7, 58,5, 52,1, 48,7, 32,3 ppm.

C₁₅H₂₁Cl₃N₂O (351,70).

Příklad 9

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-isopropyliden-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

1-(2,6-Dichlorfenyl)-oxindol (27,8 g; 0,10 mol) byl rozpouštěn v 300 ml acetonu, poté byl k roztoku přimíchán pyrrolidin (10 ml; 0,12 mol) a směs byla zahřívána k refluxu. Reakční směs byla refluxována po dobu 3 hodin a roztok odpařován. Produkt separovaný v krystalické formě byl rozpuštěn v dichlormethanu, extrahován dvakrát 10 % kyselinou chlorovodíkovou, organická fáze byla sušena nad síranem sodným, pročištěna přes uhlí, filtrována a odpařována. Produkt byl používán pro katalytickou hydrogenaci bez další rekrystalizace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací z ethylacetátu.

Výtěžek: 31,82 g žlutých krystalů (97 %).

Teplota tání: 180-182 °C (ethylacetát).

IR (KBr): 1700 (C=O), 793 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 2,46 (3H, s), 2,66 (3H, s), 6,40 (1H, dd, J = 0,6, 7,8 Hz), 7,09 (1H, dt, J = 1,2, 7,6 Hz), 7,17 (1H, dt, J = 1,0, 7,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,6, 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,5 Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 23,4, 25,4, 108,5, 122,0, 122,3, 123,7, 123,8, 127,6, 128,9, 130,4, 130,9, 135,9, 140,0, 156,1, 166,2 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ (318,21):

Vypočteno: C 64,17, H 4,12, Cl 22,28, N 4,40 %.

Naměřeno: C 64,02, H 4,11, Cl 22,14, N 4,39 %.

Příklad 10

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-isopropyliden-oxindol (23,7 g; 75 mmol) byl rozpouštěn v 170 ml methanolu, k němu bylo přidáno 5 % palladium na aktivním uhlí (2,0 g) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a tlaku vodíku 15 bar v autoklávu po dobu 3 hodin. Poté byla reakční směs přečištěna přes uhlí, filtrována a odpařována. Zbýlý žlutý olej poskytl po trituraci hexanem krystaly. Produkt byl míchán v hexanu, filtrován, sušen a používán bez další purifikace.

Výtěžek: 19,6 g bělavého prášku (82 %).

Teplota tání: 138-140 °C (ethylacetát).

IR (KBr): 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 752 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (dt, $J = 0,9, 7,5$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 175,8, 142,8, 135,5, 135,4, 130,6, 130,5, 129,0, 128,9, 127,7, 127,6, 122,7, 121,7, 108,8, 51,7, 31,0, 20,1, 18,7 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$ (320,22).

Příklad 11

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-isopropyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Hydrid sodný (2,7 g; 55 % suspenze; 62 mmol) byl třikrát promýván 10 ml hexanu kvůli odstranění suspendovaného oleje a suspendován v 100 ml DMF při laboratorní teplotě. K němu byl po malých částech přidán 1-(2,6-dichlorfenyl)-3-

isopropyl-oxindol (5,0 g; 15,6 mmol). Poté, co skončilo uvolňování plynu, byl k nim po malých částech přidáván 2-[4-(4-chlorbut-2-ynyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-dihydrochlorid (4,88 g; 15,1 mmol). Směs se nechala reagovat po dobu 1 hodiny, poté do ní bylo přidáno 2 ml vody kvůli rozložení přebytku hydridu sodného. Směs byla extrahována vodou a diethyletherem a vodná fáze byla extrahována znovu etherem. Spojené organické fáze byly sušeny nad síranem sodným a odpařovány. Takto získaný žluto-hnědý olej byl purifikován sloupcovou chromatografií s ethylacetátem jako eluentem. Čistá látka byla rozpuštěna v 100 ml diethyletheru a k ní byl za míchání přikapáván 1 molární ekvivalent chlorovodíku v isopropanolu. Separovaná hydrochloridová sůl byla filtrována, promývána malým množstvím IPA a hexanu a sušena vakuovou pistolí.

Výtěžek: 3,02 g bílého prášku (37 %).

Teplota tání: 171-173 °C.

IR (KBr): 2364, 1722 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 13,3 (1H, s), 8,35 (2H, d, $J = 4,7$ Hz), 7,54-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,11 (1H, dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz), 6,91 (1H, dt, $J = 0,9, 7,6$ Hz), 6,62 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,85, 4,76 (2x1H, d, $J = 14,4$ Hz), 3,83, 3,68 (2x1H, d, 17,1 Hz), 3,62, 3,59 (2x1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,14, 3,01 (2x1H d, $J = 11,0$ Hz), 2,97, 2,91 (2x1H d, $J = 17,1$ Hz), 2,88 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,30 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 1,03 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 0,98 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 176,4, 157,7, 150,8, 142,2, 135,1, 135,0, 130,8, 130,1, 129,9, 129,3, 129,2, 128,3, 124,0, 123,0, 111,2, 109,1, 88,8, 69,2, 54,8, 49,5, 46,4, 40,3, 34,9, 25,7, 17,4 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$ (570,95):

Vypočteno: C 61,01, H 5,30, Cl 18,63, N 12,27 %.

Naměřeno: C 59,81, H 5,28, Cl 18,41, N 11,90 %.

Příklad 12

(*E*)-1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-(4-methyl-benzyliden)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

1-(2,6-Dichlorfenyl)-oxindol (22,24 g; 80 mmol) a 4-methylbenzaldehyd (10,0 g; 84 mmol) byly rozpuštěny v 250 ml toluenu, poté byl přidán pyrrolidin (4,0 ml; 0,30 mol) a směs byla zahřívána k refluxu, při kterém byla udržována po dobu 1 hodiny. Následně byla ochlazena, dvakrát extrahována 10% kyselinou chlorovodíkovou, toluenová fáze byla sušena nad síranem sodným, přečištěna na uhlí, filtrovány, promyta na filtru toluenem a odpařována. Zbylý oranžovo-červený olej po trituraci s hexanem zkrystalizoval. Látka byla míchána v hexanu, filtrována a promývána hexanem. Produkt byl používán pro katalytickou hydrogenaci bez rekrystalizace.

Výtěžek: 18,59 g žlutých krystalů (61 %).

Teplota tání: 201-202 °C (ethylacetát).

IR (KBr): 1716 (C=O), 791 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 2,44 (3H, s), 6,41 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, t, J = 1,1 Hz), 7,18 (1H, t, J = 1,1 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,96 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 21,6, 109,2, 121,4, 122,4, 123,0, 125,5, 128,9, 129,3, 129,5, 129,6, 130,5, 130,6, 131,8, 135,7, 138,8, 140,2, 142,1, 167,2 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₂H₁₅Cl₂NO (380,28):

Vypočteno: C 69,49, H 3,98, Cl 18,65, N 3,68 %.

Naměřeno: C 69,53, H 4,03, Cl 18,49, N 3,67 %.

Příklad 13

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-(4-methylbenzyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-(4-methyl-benzyliden)-oxindol (12,0 g; 31,6 mmol) byl rozpouštěn v 170 ml ethanolu a hydrogenován v autoklávu s katalyzátorem na bázi 5 % palladia na aktivním uhlí (2,0 g) za tlaku vodíku 10 bar po dobu 2 hodin. Poté byl katalyzátor odfiltrován, směs přečištěna na uhlí a odpařována. Produkt zkrystalizoval ve formě bělavého prášku.

Výtěžek: 10,21 g bělavého prášku (84 %).

Teplota tání: 123-124 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 1718 (C=O), 753 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 7,47 (dd, $J = 1,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,4, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (dt, $J = 0,9, 7,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 4,5, 9,2$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 4,5, 13,7$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 9,2, 13,7$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 175,5, 142,4, 136,2, 135,5, 135,4, 134,5, 130,6, 130,1, 129,5, 129,0, 128,9, 128,8, 127,9, 126,2, 125,0, 122,6, 108,9, 47,2, 36,5, 21,0 ppm.

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

Příklad 14

1-(2,6-Dichlorfenyl)-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-3-(4-methylbenzyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-dioxalát

Hydrid sodný (2,0 g; 55 % suspenze; 46 mmol) byl promýván třikrát 10 ml hexanu kvůli odstranění suspendovaného oleje a poté byl suspendován v 50 ml DMF při laboratorní teplotě. K němu byl po malých částech přidán 1-(2,6-dichlorfenyl)-3-(4-methylbenzyl)-oxindol (5,0 g; 13 mmol) a po uvolnění vodíkového plynu byl po malých částech přidán 1-(4-chlorbut-2-ynyl)-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-dihydrochlorid (4,61 g; 13 mmol). Po 1 hodině bylo do reakční směsi přidáno 2 ml vody k rozložení přebytku hydridu sodného. Směs byla extrahována vodou a ethylacetátem, organická fáze okyselena 10% kyselinou chlorovodíkovou a kyselá vodná fáze byla znovu zalkalizována 25 obj.% roztoku amoniaku a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným a odpařována. Zbylý žluto-hnědý olej (7,0 g; 11,2 mmol) byl rozpouštěn v 70 ml horkého ethylacetátu a k němu byl přikapáván roztok dihydrátu kyseliny oxalové (2,82 g; 22,4 mmol) v 30 ml horkého ethylacetátu. Po ochlazení reakční směsi byla dioxalátová sůl separována, odfiltrována a promývána ethylacetátem a hexanem.

Výtěžek: 7,88 g bílého prášku (75 %).

Teplota tání: 167-170 °C.

IR (KBr): 1712 (C=O), 753 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , TMS, 400 MHz): 7,60 (1H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 2,2, 7,3$ Hz), 7,48-7,41 (1H, m), 7,47 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,21-7,13 (2H, m), 7,06 (1H, dt, $J = 0,9, 1,8$ Hz), 6,98-6,89 (3H, m), 6,86 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,26 (1H, dd, $J = 1,2, 8,3$ Hz), 4,09, 3,94 (2x1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,38, 3,22 (2x1H, d, $J = 13,3$ Hz), 3,09, 2,99 (2x1H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,4-3,0 (8H, br s), 2,18 (3H, s) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , TMS, 101 MHz): 178,5, 164,3, 154,0, 143,4, 140,5, 137,7, 133,0, 132,7, 131,7, 131,5, 131,1, 130,8, 130,4, 130,3, 130,3, 129,8, 129,0, 126,2, 125,6, 124,7, 122,3, 120,8, 120,1, 113,1, 110,0, 88,5, 72,6, 56,2, 54,0, 52,5, 48,9, 47,3, 42,8, 28,8, 21,2 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{10}$ (804,69):

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

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

Příklad 15

3-Ethyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Do baňky vysušené argonem byl přidán 2,5 M *n*-butyllithium (60 ml; 0,15 mol) a 40 ml THF. Roztok byl ochlazen v ledové lázni ze suchého ledu a acetonu na teplotu -78°C . Při této teplotě byl za míchání přikapáván roztok 3-ethyloxindolu (9,66 g; 0,06 mol) v 50 ml THF, směs byla poté míchána ještě 10 minut a dále byl přidán propargylbromid (4,7 ml; 0,063 mol). Roztok se nechal ohřát na laboratorní teplotu a byl míchán další 3 hodiny. Následně bylo po kapkách přidáno 20 ml ethanolu k rozložení přebytku butyllithia a roztok zahuštěn na rotační odparce. Zbylý olej byl extrahován vodou a ethylacetátem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným a zbylý olej po tritraci hexanem zkrystalizoval. Separované bělavé krystaly byly smíchány s 50 ml hexanu kvůli odstranění přebytku propargylbromidu, filtrovány a promývány hexanem. Produkt byl používán pro další reakce bez rekrystalizace.

Výtěžek: 10,87 g bílého prášku (91 %).

Teplota tání: $108-110^\circ\text{C}$ (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3308, 3150, 1719 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 200 MHz): 9,19 (br s, 1H, NH), 7,36 (dt, 1H, $J = 7,3, 0,7$ Hz, H-4), 7,24 (dt, 1H, $J = 7,7, 1,5$ Hz, H-6), 7,07 (dt, 1H, $J = 7,7, 1,1$ Hz, H-5), 6,96 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, H-7), 2,65 (dq, 2H, $J = 16,5, 2,6$ Hz, CH_2CCH), 2,10-1,88 (m, 2H, CH_2CH_3), 1,94 (t, 1H, $J = 2,6$ Hz, CH), 0,67 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 50 MHz): 181,4, 141,2, 131,4, 128,1, 123,6, 122,4, 109,8, 79,5, 70,7, 52,3, 29,1, 27,0, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199,25):

Vypočteno: C 78,36, H 6,58, N 7,03 %.

Naměřeno: C 78,29, H 6,55, N 6,99 %.

Příklad 16

3-Ethyl-1-methyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Hydrid sodný (3,71 g; 55 % suspenze; 85 mmol) byl třikrát promýván 10 ml hexanu a suspendován v 70 ml DMF. Reakční směs byla ochlazena na teplotu 0-2 °C a při této teplotě byl přikapáván roztok 3-ethyl-3-(prop-2-ynyl)-oxindolu (15,0 g; 75 mmol) v 60 ml DMF. Po uvolnění vodíku byl do reakční směsi přikapáván methyljodid (5,3 ml; 85 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin, poté bylo přikapáno 5 ml vody kvůli rozložení přebytku hydridu sodného a směs byla extrahována vodou a diethyletherem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, přečištěna na uhlí, filtrována a odpařována. Zbylý světle žlutý olej po tritraci hexanem zkrystalizoval.

Výtěžek: 12,21 g žluto-bílého prášku (76 %).

Teplota tání: 79-81 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 2970, 2930, 1710 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 200 MHz): 7,39, (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (dt, $J = 1,1, 7,7, 1\text{H}$), 7,09 (dt, $J = 1,1, 7,6$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,71, 2,51 (dd, $J = 2,5, 16,5$ Hz, 2H), 2,00 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,92 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 0,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 50 MHz): 178,5, 143,8, 130,9, 128,1, 123,2, 122,4, 107,7, 79,5, 70,4, 51,5, 29,0, 26,9, 26,0, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ (213,28):

Vypočteno: C 78,84, H 7,09, N 6,57 %.

Naměřeno: C 78,44, H 7,08, N 6,52 %.

Příklad 17

1-Benzyl-3-ethyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Hydrid sodný (3,71 g; 55 % suspenze; 85 mmol) byl třikrát promýván 10 ml hexanu a suspendován v 70 ml DMF. Reakční směs byla ochlazena na teplotu 0-2 °C a při této teplotě byl přikapáván roztok 3-ethyl-3-(prop-2-ynyl)-oxindolu (15,0 g; 75 mmol) v 60 ml DMF. Po uvolnění vodíku byl do reakční směsi přikapáván benzylchlorid (9,5 ml; 75 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin, poté bylo přikapáno 5 ml vody kvůli rozložení přebytku hydridu sodného a směs byla extrahována vodou a diethyletherem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, přečištěna na uhlí, filtrována a odpařována. Zbýlý světle žlutý olej po tritraci hexanem zkrystalizoval.

Výtěžek: 18,71 g bělavého prášku (86 %).

Teplota tání: 79-80 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 1703 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 7,38-7,20 (m, 6H), 7,17 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 1,0, 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96, 4,90 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 2,75, 2,62 (dd, J = 2,7, 16,5 Hz, 2H), 2,02 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,87 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 178,6, 143,1, 135,9, 130,9, 128,6, 128,0, 127,5, 127,3, 123,3, 122,5, 108,9, 79,6, 70,6, 51,7, 43,7, 29,4, 27,2, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₀H₁₉NO (289,38):

Vypočteno: C 83,01, H 6,62, N 4,84 %.

Naměřeno: C 82,91, H 6,67, N 4,80 %.

Metoda A (Mannichova reakce mezi acetyleny a piperaziny)

Do směsi příslušného *N*-substitutovaného 3-propargyloxindolu (50 mmol), příslušného piperazinu (50 mmol), 1,0 g monohydrátu octanu měďnatého bylo přikapáváno 100 ml ethanolického 35 % vodného roztoku formalinu (50 ml; 0,63

mol). Roztok byl refluxován po dobu 2 hodin, poté byla směs filtrována pře skleněný filtr G4 k odstranění formaldehydu, následně odpařována a extrahována vodou a ethylacetátem. Organická fáze byla přečištěna na uhlí, sušena nad síranem sodným a odpařována. Zbylý světle žlutý olej byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako eluentu.

Způsob přečištění 1:

Bazický produkt byl rozpuštěn ve 200 ml etheru, malé množství plovoucího precipitátu bylo odfiltrováno a k čistému roztoku bylo po kapkách za intenzivního míchání během 30 minut přidáváno vypočtené množství (1 nebo 2 molární ekvivalenty) roztoku chlorovodíku v etheru s 50 ml diethyletheru. Oddělená bílá sůl byla odfiltrována, promyta etherem a hexanem a sušena vakuovou pistolí za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. Pokud bylo třeba, byla hydrochloridová sůl rekrystalizována.

Způsob přečištění 2:

V případě, kdy se nepodařilo bazický produkt zkrystalizovat přidáním diethyletheru a neposkytoval dobře zfiltrovatelnou sůl s hydrochloridem, byl produkt rozpuštěn v 200 ml horkého ethylacetátu a poté byl v 10 minutách za míchání přikapáván roztok 1 molárního ekvivalentu dihydrátu kyseliny oxalové v 50 ml horkého ethylacetátu. Bílá oxalátová sůl začala po ochlazení vypadávat, poté byla za laboratorní teploty odfiltrována, promývána ethylacetátem a hexanem a sušena.

Příklad 18

3-Ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-dihydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody A za použití způsobu přečištění 1 z 3-ethyl-1-methyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2-methoxy-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek .

Teplota tání: 189-192 °C.

IR (KBr): 2840, 1710 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): kb. 13,7 (1H, br s), 8,17 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,46 (1H, dt, $J = 1,5, 7,9$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 0,6, 7,3$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 1,1, 7,7$ Hz), 7,11-7,03 (3H, m), 6,91 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,8 (2H, m), 4,10 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,01 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,36 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,29 (3H, s), 3,21 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 2,85, 2,78 (2H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,05-1,83 (2H, m), 0,60 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 178,0, 152,4, 144,2, 131,4, 130,6, 128,6, 128,0, 123,7, 123,4, 122,4, 121,6, 113,3, 108,0, 68,2, 55,9, 52,1, 48,5, 47,3, 47,1, 46,0, 29,6, 27,1, 26,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (490,48):

Vypočteno: C 63,67, H 6,78, Cl 14,46, N 8,57 %.

Naměřeno: C 62,99, H 6,84, Cl 13,84, N 8,65 %.

Příklad 19

3-Ethyl-1-methyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody A za použití způsobu přečištění 2 z 3-ethyl-1-methyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(piperazin-1-yl)-pyrimidinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 119-121 °C.

IR (KBr): 3452, 1702 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 400 MHz): 8,5 (2H, br s), 8,44 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 1,8, 7,3$ Hz), 7,13 (1H, dt, $J = 1,3, 7,7$ Hz), 7,00 (1H, dt, $J = 0,9, 7,5$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 3,70 (4H, s), 3,48, 3,36 (1+1H, d, $J = 16,6$ Hz), 3,07 (3H, s), 2,79, 2,60 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 2,34-2,27 (4H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 0,46 (3H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 101 MHz): 177,9, 162,5, 161,1, 158,2, 144,2, 130,8, 128,0, 123,2, 122,3, 110,6, 108,1, 82,9, 74,2, 52,3, 50,0, 45,8, 42,1, 29,4, 26,5, 25,9, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ (479,54):

Vypočteno: C 62,62, H 6,10, N 14,60 %.

Naměřeno: C 62,62, H 6,08, N 14,30 %.

Příklad 20

3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-3-ethyl-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody A za použití způsobu přečištění 2 z 3-ethyl-1-methyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 69-72 °C.

IR (KBr): 3453, 1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,78 (3H, br s), 7,26-7,21 (4H, m), 7,08 (1H, dt, J = 0,8, 7,5 Hz), 6,83-6,78 (3H, m), 3,7 (2H, br s), 3,26 (4H, br s), 3,20 (3H, s), 2,87 (4H, br s), 2,78 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,71 (1H, d, J = 16,7 Hz), 1,96-1,79 (2H, m), 0,58 (3H, t, J = 7,3 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 178,2, 164,0, 148,3, 143,9, 130,6, 129,1, 128,1, 125,9, 122,9, 122,7, 117,7, 107,9, 86,5, 70,0, 52,4, 49,6, 46,7, 45,7, 30,0, 26,9, 26,1, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₇H₃₀ClN₃O₅ (512,01):

Vypočteno: C 63,34, H 5,91, Cl 6,92, N 8,21 %.

Naměřeno: C 63,43, H 5,97, Cl 6,99, N 8,20 %.

Příklad 21

3-Ethyl-1-methyl-3-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody A za použití způsobu přečištění 2 z 3-ethyl-1-methyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-fenyl-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 73-76 °C.

IR (KBr): 3453, 1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 9,71 (3H, br s), 7,32-7,22 (4H, m), 7,08 (1H, dt, J = 0,8, 7,5 Hz), 6,94 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,89 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,81 (1H,

d, $J = 7,7$ Hz), 3,77 (2H, s), 3,31 (4H, br s), 3,20 (3H, s), 2,95 (4H, br s), 2,79 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,71 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,04-1,77 (2H, m), 0,58 (3H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 178,1, 163,5, 149,4, 143,9, 130,5, 129,2, 128,1, 122,9, 122,7, 121,1, 116,6, 108,0, 87,2, 69,2, 52,3, 49,7, 46,4, 45,6, 29,9, 26,8, 26,0, 8,4 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ (477,57):

Vypočteno: C 67,91, H 6,54, N 8,80 %.

Naměřeno: C 67,20, H 6,60, N 8,73 %.

Příklad 22

1-Benzyl-3-ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody A za použití způsobu přečištění 1 z 3-ethyl-1-benzyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2-methoxy-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 199-202 °C.

IR (KBr): 2337, 1713 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 7,4-7,2 (5H, m), 7,25 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 7,14 (1H, dt, $J = 1,3, 7,7$ Hz), 7,10-7,04 (2H, m), 6,97-6,88 (3H, m), 6,81 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,02, 4,92 (2H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,87 (3H, s), 3,64, 3,45 (2H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,35 (4H, br s), 2,88, 2,77 (2H, d, $J = 16,6$ Hz), 3,00-2,60 (4H, s), 2,02, 1,91 (2H, m), 0,66 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 178,2, 151,8, 143,2, 138,7, 135,9, 130,5, 128,7, 128,2, 127,9, 127,7, 124,2, 123,1, 122,7, 121,2, 118,8, 111,3, 108,9, 88,0, 68,8, 55,2, 52,3, 50,0, 47,0, 45,8, 43,7, 29,9, 27,6, 8,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (530,12):

Vypočteno: C 72,50, H 6,85, Cl 6,69, N 7,93 %.

Naměřeno: C 72,16, H 6,83, Cl 6,50, N 7,89 %.

Příklad 23

1-Benzyl-3-ethyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody A za použití způsobu přečištění 2 z 3-ethyl-1-benzyl-3-(prop-2-ynyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(piperazin-1-yl)-pyrimidinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 154-155 °C.

IR (KBr): 1716 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 10,83 (2H, br s), 8,39 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,40-7,25 (5H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, dt, J = 1,1, 7,7 Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,95 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,77 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,90 (4H, s), 3,71 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,41 (1H, dt, J = 16,8, 2,2 Hz), 2,88 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,72 (1H, dt, J = 16,6, 2,3 Hz), 2,50 (4H, br s), 1,96 (1H, m), 1,82 (1H, m), 0,63 (3H, t, J = 7,3 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 178,2, 163,1, 160,8, 157,8, 143,1, 136,0, 130,5, 128,8, 128,3, 128,0, 127,9, 122,9, 122,7, 111,3, 108,7, 87,5, 69,1, 52,4, 49,6, 45,7, 43,8, 40,2, 30,2, 27,2, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₃₁H₃₃N₅O₅ (555,64):

Vypočteno: C 67,01, H 5,99, N 12,60 %.

Naměřeno: C 66,44, H 6,00, N 12,44 %.

Metoda B (katalytická hydrogenace trojné vazby na jednoduchou)

Sloučenina obsahující trojnou vabu (6 mmol) byla rozpouštěna v 20 ml methanolu, vložena do autoklávu o objemu 70 ml a k ní bylo přidáno 5 % palladium na aktivním uhlí (0,30 g). Hydrogenace byla prováděna za tlaku vodíku 10 bar. Po 2 hodinách byl roztok filtrován a odpařován. Zbylý produkt byl získán ve formě žlutého oleje.

Způsob přečištění 1

Olej byl rozpuštěn ve 200 ml etheru, malé množství plovoucího precipitátu bylo odfiltrováno a k čistému roztoku bylo po kapkách za intenzivního míchání přidáno vypočtené množství (1 molární ekvivalent) roztoku chlorovodíku v 50 ml diethyletheru. Oddělená bílá sůl byla odfiltrována, promyta etherem a hexanem a sušena vakuovou pistolí za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. Pokud bylo třeba, byla hydrochloridová sůl rekrystalizována.

Způsob přečištění 2

V případě, kdy bazický produkt neposkytoval dobře zfiltrovatelnou sůl s hydrochloridem, byl produkt rozpuštěn v 200 ml horkého ethylacetátu a poté byl v 10 minutách za míchání přikapáván roztok 1 molárního ekvivalentu dihydrátu kyseliny oxalové v 50 ml horkého ethylacetátu. Bílá oxalátová sůl začala po ochlazení vypadávat, poté byla za laboratorní teploty odfiltrována, promývána ethylacetátem a hexanem a sušena.

Příklad 24

1-Benzyl-3-ethyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody B za použití způsobu přečištění 2 z 1-benzyl-3-ethyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu jako výchozí látky.

Teplota tání: 145-146 °C.

IR (KBr): 1702 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 10,0 (1H, br s), 7,30-7,20 (5H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,98, 4,83 (2H, d, J = 15,6 Hz), 4,13 (4H, br s), 3,10 (4H, br s), 2,84 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,01-0,84 (2H, m), 0,59 (3H, t, J = 7,3 Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 179,7, 163,2, 160,8, 157,9, 143,1, 136,1, 131,4, 128,7, 127,8, 127,6, 127,4, 122,8, 122,7, 111,4, 108,9, 57,1, 53,2, 51,8, 43,7, 40,8, 36,9, 31,2, 23,4, 21,6, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$ (559,67):

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

Naměřeno: C 65,88, H 6,65, N 12,45 %.

Příklad 25

1-Benzyl-3-ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody B za použití způsobu přečištění 2 z 1-benzyl-3-ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu jako výchozí látky.

Teplota tání: 128-129 °C.

IR (KBr): 3432, 1704 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 7,32-7,21 (5H, m), 7,18 (1H, dt, $J = 1,3, 7,7$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,06 (2H, m), 6,90 (3H, m), 6,77 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,7 (2H, br s), 4,99, 4,84 (2x1H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, dd, $J = 11,6, 27,6$), 3,46 (2H, m), 3,25 (2H, m), 2,97 (2H, t, $J = 10,6$ Hz), 2,85 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,67 (2H, q, $J = 8,0$ Hz), 0,95 (2H, m), 0,60 (3H t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 179,8, 163,0, 151,9, 143,1, 136,8, 136,1, 131,4, 129,6, 128,6, 127,8, 127,6, 127,6, 127,4, 122,8, 122,7, 121,1, 118,7, 111,6, 108,9, 57,0, 55,4, 53,4, 52,4, 47,5, 43,7, 36,9, 31,1, 23,4, 21,6, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ (587,72):

Vypočteno: C 69,49, H 7,03, N 7,15 %.

Naměřeno: C 69,08, H 6,94, N 7,13 %.

Příklad 26

3-Ethyl-1-methyl-3-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody B za použití způsobu přečištění 1 z 3-ethyl-1-methyl-3-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu jako výchozí látky.

Teplota tání: 219-222 °C.

IR (KBr): 2370, 1711 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 12,8 (1H, br s), 7,4-7,35 (4H, m), 7,28 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,18 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,10 (2H, br s), 3,65-3,50 (6H, m), 3,21 (3H, s), 2,97 (2H, br s), 2,03-1,70 (6H, m), 1,07-0,89 (2H, m), 0,54 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 179,3, 143,7, 131,1, 129,7, 127,7, 125,5, 122,4, 118,8, 107,7, 56,6, 53,1, 50,1, 49,8, 48,4, 36,3, 30,7, 25,8, 23,2, 21,3, 8,2 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$ (428,02):

Vypočteno: H 8,01, N 9,82 %.

Naměřeno: H 7,56, N 9,35 %.

Příklad 27

3-Ethyl-1-methyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody B za použití způsobu přečištění 2 z 3-ethyl-1-methyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu jako výchozí látky.

Teplota tání: 150-152 °C.

IR (KBr): 1706 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,7 (2H, br s), 8,33 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,28 (1H, dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 1,5, 7,2$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,60 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,14 (4H, br s), 3,20 (3H s), 3,15 (4H, br s), 2,88 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,62 (2H, m), 0,54 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 179,7, 163,2, 160,8, 157,8, 143,9, 131,3, 127,9, 122,7, 122,6, 111,3, 107,9, 57,1, 53,3, 51,8, 40,7, 36,5, 31,0, 26,0, 23,4, 21,6, 8,4 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $C_{25}H_{33}N_5O_5$ (483,57):

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

Naměřeno: C 61,99, H 6,89, N 14,45 %.

Metoda C (bromace butynolových sloučenin)

Vhodně substituovaný piperazin-1-yl-but-2-yn-1-ol-dihydrochlorid (20 mmol) byl smíchán s 50 ml bromidu fosforitého a nechal se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 100 °C. Poté byla reakční směs ochlazená, k ní bylo přidáno 20 ml dichlormethanu a bělavá látka byla filtrována a používána pro kapling bez další purifikace.

Příklad 28

1-(4-Brombut-2-ynyl)-4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-dihydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody C z 4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-yn-1-ol-dihydrochloridu jako výchozí látky. Teplota tání: 185-190 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 200 MHz): 9,8 (2H, br s), 7,14-6,88 (4H, m), 4,47 (2H, s), 4,42 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,00-3,71 (8H, m) ppm.

Příklad 29

2-[4-(4-Brombut-2-ynyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-dihydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody C z 4-(4-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-but-2-yn-1-ol-dihydrochloridu jako výchozí látky.

Teplota tání: 148-151 °C.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 200 MHz): 8,56 (2H, m), 8,4 (2H, br s), 6,87 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,06 (2H, m), 3,8-3,1 (8H, m) ppm.

Příklad 30

1-(4-Brombut-2-ynyl)-4-fenylpiperazin-dihydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody C z 4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-but-2-yn-1-ol-dihydrochloridu jako výchozí látky.

Teplota tání: 195-200 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 9,5 (2H, m), 7,27 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,02 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,0-3,0 (8H, m) ppm.

Příklad 31

1-(4-Brombut-2-ynyl)-4-(3-chlorfenyl)-piperazin-dihydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody C z 4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-yn-1-ol-dihydrochloridu jako výchozí látky.

Teplota tání: 168-170 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 8,4 (2H, m), 7,28 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,41 (4H, br s), 4,0 (2H, br s), 3,6 (2H, br s), 3,2 (2H, br s) ppm.

Metoda D (kapling 3-ethyloxindolu s brombutynylovými sloučeninami)

Hydrid sodný (6,75 g; 50 % suspenze; 0,14 mol) byl třikrát promyt 20 ml hexanu a suspendován v 50 ml DMF. Reakční směs byla ochlazená na teplotu -20 °C a při stejné teplotě byl k němu přidán roztok 3-ethyloxindolu (6,45 g; 0,04 mmol) v 25 ml DMF. Po uvolnění vodíku byla do směsi při teplotě -20 °C přikapávána hydrochloridová sůl příslušného bromderivátu obsahující trojnou vazbu (0,04 mol) rozpuštěná v 75 ml DMF. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin, poté bylo přikapáno 5 ml vody kvůli rozložení přebytku hydridu sodného a směs byla extrahována vodou a diethyletherem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, přečištěna na uhlí, filtrována a odpařována. Zbýlý světle žlutý olej byl přečištěn sloupcovou chromatografií směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 10:1 jako eluentem.

Způsob přečištění 1

Pokud produkt přečištěný sloupcovou chromatografií zkrystalizoval po tritraci s diethyletherem, byly krystaly odfiltrovány a rekrystalizovány ze směsi hexanu a ethylacetátu. Požadované sloučeniny byly získány ve formě bílých krystalů.

Způsob přečištění 2

V případě, kdy se nepodařilo bazický produkt zkrystalizovat přidáním diethyletheru, byl produkt rozpuštěn v 100 ml horkého ethylacetátu a poté byl v 10 minutách za míchání přikapáván roztok 1 molárního ekvivalentu dihydrátu kyseliny oxalové v 50 ml horkého ethylacetátu. Bílá oxalátová sůl začala po ochlazení vypadávat, poté byla za laboratorní teploty odfiltrována, promývána ethylacetátem a hexanem a sušena.

Příklad 32

3-Ethyl-3-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody D za použití způsobu přečištění 2 z 1-(4-brombut-2-ynyl)-4-fenyl-piperazin-dihydrochloridu jako výchozí látky.

Teplota tání: 94-95 °C.

IR (KBr): 3210, 1715 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,99 (1H, br s), 7,28-7,20 (2H, m), 7,12 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 6,99-6,86 (5H, m), 3,84, 3,67 (2x1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,27 (4H, br s), 2,89 (4H, br s), 2,76, 2,62 (2x1H, d, $J = 16,4$ Hz), 1,87 (2H, m), 0,63 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 180,7, 164,3, 149,6, 142,3, 131,1, 129,2, 127,9, 122,7, 122,1, 120,9, 116,6, 110,7, 86,9, 69,5, 53,3, 49,9, 46,4, 45,6, 29,7, 27,2, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (463,54):

Vypočteno: C 67,37, H 6,31, N 9,07 %.

Naměřeno: C 66,71, H 6,18, N 8,90 %.

Příklad 33

3-Ethyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-but-2-ynyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody D za použití způsobu přečištění 2 z 2-[4-brombut-2-ynyl]-piperazin-1-yl]-pyrimidin-dihydrochloridu jako výchozí látky.

Teplota tání: 147-149 °C.

IR (KBr): 1714 (C=O), 1644, 1227, 754 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 10,4 (1H, s), 9,8 (2H, br s), 8,36 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,93 (1H, dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz), 6,84 (1H, dt, $J = 0,9, 7,4$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,64 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,69 (4H, br s), 3,44 (2H, s), 2,70, 2,51 (2x1H, d, $J = 16,4$ Hz), 2,44 (4H, m), 1,80-1,60 (2H, m), 0,45 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 179,8, 163,2, 142,7, 131,5, 127,3, 123,6, 121,7, 110,8, 109,4, 109,4, 83,8, 73,4, 52,4, 50,0, 45,7, 41,7, 29,3, 26,7, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ (465,51):

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

Naměřeno: C 61,17, H 5,84, N 14,86 %.

Příklad 34

3-Ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody D za použití způsobu přečištění 1 z 1-(4-brombut-2-ynyl)-4-(2-methoxy-fenyl)-piperazin-dihydrochloridu jako výchozí látky. Teplota tání: 161-163 °C.

IR (KBr): 3077, 1715 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 Mhz): 9,19 (1H, s), 7,21 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,11 (1H, dt, $J = 1,2, 7,7$ Hz), 7,08-6,90 (5H, m), 6,65 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,29 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 3,17 (1H, dt, $J = 2,3, 16,7$ Hz), 3,15 (2H, br s), 2,91 (2H br s), 2,78 (1H, dt, $J = 2,3, 16,2$ Hz), 2,65 (2H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,60 (2H, br s), 2,45 (2H, br s), 2,00-1,80 (2H, m), 0,68 (3H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 180,6, 152,0, 141,9, 141,3, 131,7, 127,7, 123,3, 123,0, 122,3, 121,2, 118,7, 111,1, 109,7, 81,3, 75,6, 55,0, 53,4, 50,6, 50,2, 46,7, 29,7, 27,7, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (403,53):

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

Naměřeno: C 73,43, H 7,36, N 10,19 %.

Příklad 35

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Příprava ethyl-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydroindol)-1-karboxylátu byla provedena podle metody z literatury. Hydrid sodný (1,59 g; 50 % suspenze; 33 mmol) byl třikrát promyt 10 ml hexanu a suspendován v 30 ml DMF. Reakční směs byla ochlazena na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a při stejné teplotě byl k němu přikapáván roztok ethyl-(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol)-1-karboxylátu (2,32 g; 10 mmol) v 10 ml DMF. Poté, co skončilo uvolňování vodíku, byl do směsi při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikapáván 1-(4-chlorbut-2-ynyl)-4-(3-chlorfenyl)-piperazin-dihydrochlorid (3,56 g; 10 mmol) v 20 ml DMF. Směs byla míchána po dobu 5 hodin, k rozložení přebytku hydridu sodného bylo přikapáno 5 ml vody a produkt byl extrahován vodou a diethyletherem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, přečištěna na uhlí, filtrována a odpařována. Zbylý světle žlutý olej byl rozpuštěn v 100 ml ethylacetátu a k této směs byl za míchání přidán 1 molární ekvivalent chlorovodíku v 20 ml ethylacetátu. Separovaná bělavá sůl byla filtrována, promývána ethylacetátem a hexanem a rekrystalizována z isopropanolu.

Výtěžek: 1,06 g bílého prášku (24 %).

Teplota tání: $201\text{--}203\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3166, 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 760 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,96 (1H, s), 7,22 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,16 (1H, d, $J = 7,0\text{ Hz}$), 7,10-6,85 (6H, m), 4,0-2,57 (11H, m), 2,82 (1H, d, $J = 16,4\text{ Hz}$), 2,68 (1H, d, $J = 16,4\text{ Hz}$), 1,91 (1H, m), 1,80 (1H, m), 0,65 (3H, t, $J = 7,3\text{ Hz}$) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 180,4, 150,6, 141,9, 135,0, 131,0, 130,3, 127,9, 122,8, 122,3, 120,9, 116,7, 114,7, 110,6, 87,9, 68,5, 53,3, 49,5, 45,7, 29,7, 27,4, 8,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (444,41):

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

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

Příklad 36

(Z)-3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-enil}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on-monohydrochlorid

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-but-2-ynyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on-monohydrochlorid (7,15 g; 16 mmol) byl suspendován v 150 ml THF a k němu byl přidán Raneyův nikl (1,0 g). Hydrogenace byla prováděna po dobu 10 hodin v autoklávu za tlaku 10 bar při teplotě 90 °C. Produkt byl poté rozpuštěn v methanolu, katalyzátor odfiltrován a filtrát zahuštěn. Hydrochloridová sůl sloučeniny o konfiguraci (Z) obsahující dvojnou vazbu byla separována ve formě bělavé látky.

Výtěžek: 3,49 g bělavého prášku (49 %).

Teplota tání: 219-222 °C.

IR (KBr): 3116, 2569, 1699 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 400 MHz): 11,4 (1H, br s), 10,5 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 47,9$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,03 (1H, s), 6,99 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 5,58 (1H, m), 5,43 (1H, m), 3,84 (2H, br s), 3,71 (2H, br s), 3,30 (2H, br s), 3,00 (2H, br s), 2,65, 2,55 (2x1H, dd, $J = 7,3, 14,2$ Hz), 1,80 (2H, m), 0,52 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 101 MHz): 180,2, 150,8, 142,4, 134,0, 133,1, 131,4, 130,7, 127,3, 123,5, 121,5, 121,5, 120,9, 119,2, 115,3, 109,4, 52,9, 51,3, 49,7, 44,9, 34,6, 29,6, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (446,42):

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

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

Metoda E (příprava ω -halogenalkylových sloučenin)

Do baňky vysušené argonem bylo vloženo 2,5 M *n*-butyllithium (60 ml; 0,15 mol), 200 ml THF a roztok byl ochlazen v ledové lázni připravené z acetonu a suchého ledu na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Za této teploty byl do roztoku po kapkách a za míchání přidáván příslušný 3-alkyloxindol (0,20 mol) v 250 ml THF. Směs byla míchána dalších 10 minut a k němu byl po kapkách přidán dihalogenalkan (1-brom-4-chlorbutan, 1-brom-3-chlorpropan, 1,5-dibrompentan nebo 1,6-dibromhexan; 0,50 mol) a roztok se nechal ohřát na laboratorní teplotu, poté byl míchán další 3 hodiny a k němu bylo po kapkách přidáno 20 ml ethanolu kvůli rozložení přebytku butyllithia. Roztok byl odpařován na rotační odparce a zbylý olej byl extrahován vodou a ethylacetátem. Organická fáze byla sušena nad síranem sodným, zbylý olej zkrystalizoval triturací hexanem. Separované bělavé krystaly byly míchány ve 200 ml hexanu za účelem odstranění přebytku dihalogenalkanu, filtrovány a promývány hexanem. Produkt byl používán pro další reakce bez rekrystalizace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací z uvedeného rozpouštědla.

Příklad 37**3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on**

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-4-chlorbutanu jako výchozích látek.

Teplota tání: $104\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$ (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3181, 2941, 1700, 1306, 755 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 8,57 (br s, 1H, NH), 7,21 (dt, 1H, $J = 7,6, 1,5$ Hz, H-6), 7,12 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-4), 7,06 (dt, 1H, $J = 7,5, 1,0$ Hz, H-5), 6,92 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7), 3,39 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH_2Cl), 1,96-1,84 (m, 2H, CH_2), 1,83-1,74 (m, 2H, CH_2), 1,74-1,60 (m, 2H, CH_2), 1,24-1,18 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,4, 141,2, 132,3, 127,7, 123,0, 122,5, 109,6, 54,1, 44,4, 36,8, 32,7, 31,0, 21,8, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (251,76):

Vypočteno: C 66,79, H 7,21, N 5,56, Cl 14,08 %.

Naměřeno: C 66,89, H 7,16, N 5,84, Cl 14,19 %.

Příklad 38

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-4-chlor-butanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 96-97 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3159, 1716, 817 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 8,99 (br s, 1H, NH), 6,95-6,85 (m, 3H), 3,40 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH_2Cl), 1,97-1,88 (m, 2H, CH_2), 1,83-1,75 (m, 2H, CH_2), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,5, 159,3 (d, $J = 240,7$ Hz), 137,2, 134,1 (d, $J = 7,6$ Hz), 114,1 (d, $J = 23,7$ Hz), 111,9 (d, $J = 24,4$ Hz), 110,2 (d, $J = 2,0$ Hz), 54,8 (d, $J = 2,0$ Hz), 44,4, 36,8, 32,5, 31,0, 21,7, 8,4 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClFNO}$ (269,75):

Vypočteno: C 62,34, H 6,35, N 5,19, Cl 13,14 %.

Naměřeno: C 62,49, H 6,20, N 4,98, Cl 13,48 %.

Příklad 39

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-4-chlorbutanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 95-97 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3195, 1728, 1132 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,34 (br s, 1H, NH), 7,05 (dd, 1H, $J = 8,1, 5,3$ Hz, H-4), 6,75 (ddd, 1H, $J = 9,6, 8,1, 2,4$ Hz, H-5), 6,71 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz, H-7), 3,44 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH_2Cl), 2,00-1,70 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,70-1,60 (m, 2H, CH_2), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 183,3, 162,5 (d, $J = 244,1$ Hz), 142,5 (d, $J = 7,8$ Hz), 127,5 (d, $J = 13,0$ Hz), 123,8 (d, $J = 9,5$ Hz), 108,8 (d, $J = 22,5$ Hz), 98,5 (d, $J = 27,4$ Hz), 53,8, 44,4, 36,8, 32,5, 31,0, 21,6, 8,4 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClFNO}$ (269,75).

Vypočteno: C 62,34, H 6,35, N 5,19, Cl 13,14 %.

Naměřeno: C 62,09, H 6,22, N 5,28, Cl 13,43 %.

Příklad 40

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-4-chlorbutanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 79-80 °C (hexan).

IR (KBr): 3286, 1719 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 8,70 (br s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-6), 6,92 (s, 1H, H-4), 6,81 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7), 3,39 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2Cl), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 1H), 1,10-0,98 (m, 1H), 0,63 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,5, 138,8, 132,4, 131,9, 128,0, 123,7, 109,3, 54,1, 44,4, 36,9, 32,7, 31,0, 21,8, 8,4 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (265,79):

Vypočteno: C 67,79, H 7,58, N 5,27, Cl 13,34 %.

Naměřeno: C 67,98, H 7,43, N 5,11, Cl 13,09 %.

Příklad 41

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-4-chlorbutanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 112-113 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3181, 1703 ($\text{C}=\text{O}$), 748 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,07-1,02 (1H, m), 1,25-1,17 (1H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m),

2,31 (3H, s), 3,36 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 1,7, 7,3$ Hz), 6,97 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 1,4, 7,2$ Hz), 9,4 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 8,5, 16,5, 21,8, 31,0, 32,7, 36,8, 44,4, 54,4, 119,1, 120,3, 122,4, 129,1, 131,9, 140,1, 183,1 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (265,79):

Vypočteno: C 67,79, H 7,58, N 5,27, Cl 13,34 %.

Naměřeno: C 67,56, H 7,49, N 5,24, Cl 13,29 %.

Příklad 42

3-(3-Chlorpropyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-3-chlorpropanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 91-93 °C (hexan).

IR (KBr): 3183, 1701, 751 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,15 (br s, 1H, NH), 7,23 (dt, 1H, $J = 7,7, 1,3$ Hz, H-6), 7,14 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-4), 7,06 (dt, 1H, $J = 7,4, 0,9$ Hz, H-5), 6,95 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7), 3,48-3,36 (m, 2H, CH_2Cl), 2,02-1,93 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,6, 141,3, 132,0, 127,9, 123,0, 122,6, 109,8, 53,7, 44,8, 34,8, 31,0, 27,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (237,73):

Vypočteno: C 65,68, H 6,78, N 5,89, Cl 14,91 %.

Naměřeno: C 65,51, H 6,70, N 5,82, Cl 14,68 %.

Příklad 43

3-(5-Brompentyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1,5-dibrompentanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 77-78 °C (hexan).

IR (KBr): 3290, 1718, 772 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,11 (br s, 1H, NH), 7,20 (dt, 1H, $J = 7,6, 1,4$ Hz, H-6), 7,11 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-4), 7,05 (dt, 1H, $J = 7,4, 1,0$ Hz, H-5), 6,94 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,27 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2Br), 1,98-1,86 (m, 2H, CH_2), 1,84-1,74 (m, 2H, CH_2), 1,71 (kvintet, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,18-1,04 (m, 1H), 0,96-0,84 (m, 1H), 0,63 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,9, 141,4, 132,5, 127,6, 122,9, 122,4, 109,7, 54,2, 37,4, 33,6, 32,4, 31,0, 28,2, 23,4, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ (310,24):

Vypočteno: C 58,07, H 6,50, N 4,51, Br 25,76 %.

Naměřeno: C 57,95, H 6,42, N 4,67, Br 25,58 %.

Příklad 44

3-(4-Chlorbutyl)-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-brom-4-chlorbutanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 124-125 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3208, 1713, 747 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,02 (br s, 1H, NH), 7,21 (dt, 1H, $J = 7,5, 1,4$ Hz, H-6), 7,11 (td, 1H, $J = 7,4, 0,6$ Hz, H-4), 7,04 (dt, 1H, $J = 7,4, 1,0$ Hz, H-5), 6,95 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, H-7), 3,37 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH_2Cl), 1,95-1,70 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,70-1,58 (m, 2H, CH_2), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,23-1,17 (m; 1H), 1,02-0,98 (m, 1H), 0,73 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3), 0,61 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 183,1, 141,1, 132,6, 127,7, 123,3, 122,3, 109,8, 53,0, 46,3, 44,4, 39,2, 32,6, 25,3, 24,2, 23,6, 21,1 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}$ (279,81):

Vypočteno: C 68,68, H 7,93, N 5,01, Cl 12,67 %.

Naměřeno: C 68,49, H 7,89, N 4,92, Cl 12,89 %.

Příklad 45

3-(5-Brompentyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1,5-dibrompentanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 82-83 °C (hexan).

IR (KBr): 3293, 1720, 1690, 1175, 817 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 7,96 (br s, 1H, NH), 6,92 (dt, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz, H-6), 6,86 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,6$ Hz, H-4), 6,82 (dd, 1H, $J = 8,4, 4,3$ Hz, H-7), 3,30 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2Br), 1,96-1,87 (m, 2H, CH_2), 1,80-1,68 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,40-1,25 (m, 2H, CH_2), 1,18-1,04 (m, 1H), 0,96-0,84 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 181,8, 159,3 (d, $J = 240,7$ Hz), 136,9, 134,4 (d, $J = 8,0$ Hz), 114,0 (d, $J = 23,3$ Hz), 111,0 (d, $J = 24,4$ Hz), 109,9 (d, $J = 8,0$ Hz), 54,7, 37,5, 33,6, 32,4, 31,1, 28,2, 23,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrFNO}$ (328,23):

Vypočteno: C 54,89, H 5,83, N 4,27, Br 24,34 %.

Naměřeno: C 54,68, H 5,89, N 4,35, Br 24,16 %.

Příklad 46

3-(5-Brompentyl)-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1,5-dibrompentanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 72-73 °C (hexan).

IR (KBr): 3262, 1726, 1694, 812 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 7,55 (br s, 1H, NH), 7,00 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-6), 6,92 (s, 1H, H-4), 6,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7), 3,30 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2Br), 1,94-1,84 (m, 2H, CH_2), 1,79-1,68 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,35-1,24 (m, 2H, CH_2), 1,24-1,13 (rn, 1H), 0,93-0,84 (m, 1H), 0,63 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 181,8, 159,3 (d, $J = 240,7$ Hz), 136,9, 134,4 (d, $J = 8,0$ Hz), 114,0 (d, $J = 23,3$ Hz), 111,0 (d, $J = 24,4$ Hz), 109,9 (d, $J = 8,0$ Hz), 54,7, 37,5, 33,6, 32,4, 31,1, 28,2, 23,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}$ (324,26):

Vypočteno: C 59,27, H 6,84, N 4,32, Br 24,64 %.

Naměřeno: C 59,18, H 6,92, N 4,55, Br 24,51 %.

Příklad 47

3-(5-Brompentyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody E z 3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1,5-dibrompentanu jako výchozích látek.

Teplota tání: 95-96 °C (hexan),

IR (KBr): 3300, 1722, 857 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 9,24 (br s, 1H, NH), 7,01 (dd, 1H, J = 8,1, 5,3 Hz, H-5), 6,72 (ddd, 1H, J = 9,6, 8,2, 2,3 Hz, H-5), 6,68 (d, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz, H-7), 3,26 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH₂Br), 1,92-1,83 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,65 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,35-1,25 (m, 2H, CH₂), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 1H), 0,60 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 183,3, 162,4 (d, J = 244,1 Hz), 142,5 (d, J = 11,8 Hz), 127,7 (d, J = 3,1 Hz), 123,8 (d, J = 9,9 Hz), 108,7 (d, J = 22,1 Hz), 98,4 (d, J = 27,1 Hz), 53,9, 37,4, 33,6, 32,3, 31,0, 28,2, 23,4, 8,4 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₅H₁₉BrFNO (328,23):

Vypočteno: C 54,89, H 5,83, N 4,27, Br 24,34.

Naměřeno: C 54,69, H 5,67, N 4,39, Br 24,19 %.

Metoda F (chlorace ω-halogenalkylových sloučenin v poloze 5)

Halogenalkylová sloučenina (5 mmol) byla rozpuštěna v 15 ml ledové kyseliny octové, roztok byl chlazen do té doby, dokud se ledová kyselina octová nezačala oddělovat (14-16 °C) a poté byl přidáván po kapkách roztok 0,5 ml (5,7 mmol) sulfurylchloridu v 5 ml ledové kyseliny octové. Směs byla míchána po dobu 2 hodin při stejné teplotě a poté pipetována do ledové vody. Separovaná bílá látka byla filtrována, promývána vodou a hexanem, sušena a používána pro kapling bez purifikace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací z daného rozpouštědla.

Příklad 48

5-Chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody F z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu.

Teplota tání: 116-117 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3285, 1717, 818 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,72 (br s, 1H, NH), 7,15 (dd, 1H, J = 8,2, 2,1 Hz, H-6), 7,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz, H-4), 6,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7), 3,41 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂Cl), 2,00-1,86 (m, 2H, CH₂), 1,84-1,74 (m, 2H, CH₂), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,29-1,15 (m, 1H), 1,12-0,95 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,0, 139,8, 134,2, 127,9, 127,8, 123,4, 110,7, 54,5, 44,4, 36,8, 32,5, 31,0, 21,7, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₄H₁₇Cl₂NO (286,20):

Vypočteno: C 58,75, H 5,99, N 4,89, Cl 24,77 %.

Naměřeno: C 58,61, H 5,96, N 4,80, Cl 24,66 %.

Příklad 49

5-Chlor-3-(3-chlorpropyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody F z 3-(3-chlorpropyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu.

Teplota tání: 105-107 °C(hexan).

IR (KBr): 3221, 2963, 1700 (C=O), 1677, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 9,15 (br s, 1H, NH), 7,21 (dd, 1H, J = 8,2, 2,1 Hz, H-6), 7,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H-4), 6,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-7), 3,43-3,39 (m, 2H, CH₂Cl), 2,10-1,77 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 0,66 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,1, 139,8, 133,9, 128,1, 128,0, 123,5, 110,8, 54,1, 44,6, 34,7, 30,9, 27,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₃H₁₅Cl₂NO (272,18):

Vypočteno: C 57,37, H 5,56, N 5,15, Cl 26,05 %.

Naměřeno: C 57,19, H 5,64, N 5,28, Cl 25,88 %.

Příklad 50

5-Chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody F z 6-fluor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu jako výchozí látky.

Teplota tání: 131-133 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3289, 1720, 1143 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,90 (br s, 1H, NH), 7,12 (d, 1H, J = 7,1, H-4), 6,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H-7), 3,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂Cl), 1,96-1,84 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,63 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,20-1,04 (m, 1H), 0,65 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,3, 157,6 (d, J = 247,2 Hz), 140,9 (d, J = 11,1 Hz), 128,8 (d, J = 3,8 Hz), 124,8, 114,3 (d, J = 18,3 Hz), 99,5 (d, J = 26,7 Hz), 54,2, 44,3, 36,8, 32,4, 31,0, 21,6, 8,4 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₄H₁₆Cl₂FNO (304,19):

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

Naměřeno: C 55,19, H 5,27, N 4,58, Cl 23,34%.

Metoda G (5,7-dichlorace ω-chloralkylových sloučenin)

Chloralkylová sloučenina (40 mmol) byla rozpuštěna v 80 ml ledové kyseliny octové, k ní bylo po kapkách za laboratorní teploty přidáno 9,6 ml (120 mmol) sulfurylchloridu a roztok byl udržován při teplotě 60 °C po dobu 3 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená, nalita na led a extrahována diethyletherem. Etherová fáze byla extrahována dvakrát 10% obj. roztoku NaOH, sušena nad síranem sodným a odpařována. Takto získaný světle žlutý olej byl triturován hexanem. Bílá látka separovaná v krystalické formě byla míchána v hexanu, filtrována, promyta hexanem, znovu sušena a používána pro kapling bez purifikace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací z uvedených rozpouštědel.

Příklad 51

5,7-Dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody G z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu.

Teplota tání: 65-67 °C (hexan).

IR (KBr): 3165, 2964, 1713 (C=O), 1455 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,38 (br s, 1H, NH), 7,20 (d, 1H, J = 1,9 Hz, H-6), 6,97 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-4), 3,38 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂Cl), 1,95-1,84 (m, 2H, CH₂), 1,76-1,60 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,19-1,16 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,62 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 180,5, 137,7, 135,1, 128,3, 127,6, 121,9, 115,7, 55,7, 44,3, 36,8, 32,5, 31,0, 21,7, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₄H₁₆Cl₃NO (320,65):

Vypočteno: C 52,44, H 5,03, N 4,37, Cl 33,17 %.

Naměřeno: C 52,37, H 4,97, N 4,27, Cl 33,18 %.

Příklad 52

5,7-Dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody G z 3-(4-chlorbutyl)-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu.

Teplota tání: 93-94 °C (hexan).

IR (KBr): 3144, 1719, 1459 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,49 (br s, 1H, NH), 7,24 (dt, 1H, J = 1,9 Hz, H-6), 7,01 (d, 1H, J = 1,7 Hz, H-4), 3,41 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂Cl), 1,91 (m, 2H, CH₂), 1,67 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,34 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,74 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃), 0,66 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 181,0, 137,5, 135,4, 128,2, 127,6, 122,2, 115,4, 54,5, 46,3, 44,3, 39,2, 32,4, 25,3, 24,3, 23,1, 21,1 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₆H₂₀Cl₃NO (348,70):

Vypočteno: C 55,11, H 5,78, N 4,02, Cl 30,50 %.

Naměřeno: C 55,29, H 5,67, N 4,12, Cl 30,18 %.

Příklad 53

7-Chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on (5,40 g; 20 mmol) byl rozpuštěn v 40 ml ledové kyseliny octové, po kapkách bylo při laboratorní teplotě přidáno 3,2 ml (40 mmol) sulfurylchloridu a roztok byl udržován při teplotě 60 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla poté ochlazená, nalita na led a extrahována diethyletherem. Etherová fáze byla extrahována dvakrát 10 % obj. roztoku NaOH, sušena nad síranem sodným a odpařována. Takto získaný světle žlutý olej byl triturován hexanem. Bílá látka separovaná v krystalické formě byla míchána v hexanu, filtrována, promývána hexanem, sušena a používána pro kapling bez purifikace. Analytické vzorky mohou být připraveny rekrystalizací ze směsi hexanu a ethylacetátu.

Teplota tání: °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3184, 1709, 1080, 853 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,22 (br s, 1H, NH), 6,99 (dd, 1H, J = 7,6, 2,3 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 7,6, 2,3 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz, CH₂Cl), 2,00-1,88 (m, 2H, CH₂), 1,82-1,60 (m, 4H, 2 x CH₂), 1,30-1,16 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,66 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 180,6, 158,8 (d, J = 244,5 Hz), 135,1 (d, J = 2,3 Hz), 134,9 (d, J = 8,4 Hz), 114,8 (d, J = 26,3 Hz), 114,8 (d, J = 11,0 Hz), 109,7 (d, J = 24,4 Hz), 55,8 (d, J = 1,9 Hz), 44,3, 36,8, 32,5, 31,1, 21,7, 8,5.

Elementární analýza sloučeniny vzorce C₁₄H₁₆Cl₂FNO (304,19):

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

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

Příklad 54

5-Brom-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on (12,59 g; 50 mmol) byl rozpuštěn ve směsi 100 ml dioxanu a 100 ml vody. Směs 2,84 ml bromu (55 mmol), 11,9 g KBr (100 mmol) a 50 ml vody byla přikapávána do roztoku při teplotě v rozmezí 80 °C a 90 °C v průběhu 30 minut. Reakční směs byla udržována při této teplotě dalších 30 minut a poté se nechala vychladnout.

Následně k ní bylo po kapkách přidáno 500 ml vody, čímž došlo k separaci produktu ve formě bílých krystalů. Separovaná látka byla odfiltrována, promyta vodou a hexanem a použita pro kapling bez purifikace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací ze směsi hexanu a ethylacetátu.

Teplota tání: 117-118 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3286, 1717, 1198, 817 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): δ 9,28 (br s, 1H, NH), 7,35 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,0$ Hz, H-6), 7,24 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H-4), 6,84 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7), 3,41 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2Cl), 1,98-1,75 (m, 2H, CH_2), 1,74-1,60 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,27-1,16 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,64 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,3, 140,4, 134,6, 130,7, 126,1, 115,3, 111,3, 54,5, 44,3, 36,7, 32,8, 30,9, 21,7, 8,5.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrClNO}$ (330,65):

Vypočteno: C 50,86, H 5,18, N 4,24 %.

Naměřeno: C 50,79, H 5,09, N 4,38 %.

Příklad 55

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-2-oxoindolin-5-sulfonylchlorid

90 ml chlorsulfonové kyseliny bylo ochlazeno na teplotu 0 °C a k ní byl po částech přidáván 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyloxindol (11,34 g; 45 mmol) tak, aby teplota nepřesáhla 2 °C. Roztok se nechal ohřát na laboratorní teplotu, poté byl napipetováván na led během 30 minut a separovaný bílý precipitát byl odfiltrován, promyt vodou a hexanem a používán pro kapling bez purifikace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací ze směsi z hexanu a ethylacetátu.

Teplota tání: °C.

IR (KBr): 3197, 1729, 1371, 1176 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,39 (br s, 1H, NH), 7,99 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,9$ Hz, H-6), 7,80 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-4), 7,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-7), 3,46-3,41 (m, 2H, CH_2Cl), 2,10-1,83 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,68 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,4, 147,6, 138,4, 133,9, 128,8, 121,9, 110,1, 54,5, 44,2, 36,4, 32,2, 30,9, 21,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ (350,27):

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

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

Příklad 56

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-2-oxoindolin-5-sulfonamid

3-(4-Chlorbutyl)-3-ethyl-2-oxoindolin-5-sulfonylchlorid (9,96 g; 30 mmol) byl rozpuštěn v 450 ml ethanolu a po kapkách při teplotě v rozmezí 0-2 °C byl přidán 25 % vodný roztok amoniaku (9 ml, 120 mmol). Směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu a byla míchána další 1 hodinu, odpařována a zbylá bílá látka byla míchána ve vodě, filtrována, promyta vodou a hexanem a používána pro kapling bez purifikace. Analytické vzorky mohou být získány rekrystalizací z ethylacetátu.

Teplota tání: 171-172 °C (ethylacetát).

IR (KBr): 3343, 3265, 1725, 1327, 1169 cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz): 10,8 (br s, 1H, NH), 7,70 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,8$ Hz, H-6), 7,65 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, H-4), 6,98 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-7), 3,54-3,49 (m, 2H, CH_2Cl), 1,82-1,73 (m, 4H, 2 x CH_2), 1,59 (kvintet, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 1,15-1,00 (m, 1H), 1,00-0,85 (m, 1H), 0,52 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , TMS, 101 MHz): 181,0, 145,7, 137,6, 132,6, 126,6, 120,9, 109,1, 53,4, 45,1, 36,2, 32,3, 30,3, 21,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza sloučeniny vzorce $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ (330,84):

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

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

Metoda H (kopulační reakce ω -chloralkylových sloučenin)

Při kopulační reakci byla příslušná chloralkylová sloučenina spojen se sekundárním aminem. Tavenina báze (12 mmol) byla za pomalého míchání ohřáta na teplotu 180 °C. K ní byla při stejné teplotě přidána chloralkylová

sloučenina (12 mmol) a uhličitán sodný (1,36 g; 12 mmol). Směs se nechala reagovat po dobu 1 hodiny, vychladnout a k ní byl přidán ethylacetát a voda. Vzniklé fáze byly odděleny. Organická fáze byla odpařena, zbylý olej byl podroben chromatografii na krátkém sloupci s ethylacetátem jako mobilní fází. Požadované sloučeniny byly připraveny jako hlavní produkty.

Způsob zpracování 1

Pokud byl produkt přečištěný sloupcovou chromatografií získán po trituraci diethyletherem v krystalické formě, byl odfiltrován a rekrystalizován z uvedeného rozpouštědla a byla stanovena teplota tání dané látky. Požadované sloučeniny byly získány ve formě bílých krystalů.

Způsob zpracování 2

V případě, kdy se nepodařilo bazický produkt zkrystalizovat přidáním diethyletheru, byl produkt rozpuštěn ve 200 ml etheru, malé množství plovoucího precipitátu bylo odfiltrováno a k čistému roztoku bylo po kapkách za intenzivního míchání přidáno vypočtené množství (1 molární ekvivalent) roztoku chlorovodíku v 50 ml etheru. Oddělená bílá sůl byla odfiltrována, promyta etherem a hexanem a sušena vakuovou pistolí za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. Pokud bylo třeba, byla hydrochloridová sůl rekrystalizována.

Způsob zpracování 3

V případě, kdy se nepodařilo bazický produkt zkrystalizovat přidáním diethyletheru a neposkytoval dobře zfiltrovatelnou sůl s hydrochloridem, byl produkt rozpuštěn v 100 ml horkého ethylacetátu a poté byl v 10 minutách za míchání přikapáván roztok 1 molárního ekvivalentu dihydrátu kyseliny oxalové v 50 ml horkého ethylacetátu. Bílá oxalátová sůl začala po ochlazení vypadávat, poté byla za laboratorní teploty odfiltrována, promývána ethylacetátem a hexanem a sušena.

Příklad 57

5-Chlor-3-{3-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5-chlor-3-(3-chlorpropyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-chlor-6,7-dihydro-4*H*-tieno[3,2-*c*]pyridinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 117-119 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3172 (NH), 1718 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,65 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28-1,04 (1H, m), 1,40-1,24 (1H, m), 1,82-1,75 (2H, m), 2,00-1,89 (2H, m), 2,27 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,41 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,12 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz), 6,82 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,1, 8,2 Hz) 9,17 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,3, 152,2, 139,9, 134,9, 134,4, 129,9, 127,9, 127,7, 123,4, 119,2, 115,6, 113,7, 110,6, 58,1, 54,5, 52,9, 48,5, 35,1, 31,0, 21,6, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₃H₂₇Cl₂N₃O (432,40):

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

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

Příklad 58

3-Ethyl-3-[3-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(3-chlorpropyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 122-124 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3194, 1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28-1,23 (1H, m), 1,38-1,32 (1H, m), 1,80-1,78 (2H, m), 1,97-1,81 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,40 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,49-3,44 (4H, m), 6,61-6,57 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (1H, dt, J = 1,0, 7,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,19 (1H, dt,

$J = 1,3, 7,7 \text{ Hz}$), 7,44 (1H, dt, $J = 2,0, 7,9 \text{ Hz}$), 8,16 (1H, dd, $J = 1,9, 5,6 \text{ Hz}$), 9,02 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,6, 159,5, 147,8, 141,4, 137,3, 132,4, 127,6, 122,9, 122,3, 113,1, 109,6, 106,9, 58,4, 54,0, 52,9, 45,0, 35,2, 31,0, 21,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ (364,49):

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

Naměřeno: C 72,23, H 7,69, N 15,28 %.

Příklad 59

5-Brom-3-ethyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5-brom-3-(4-chlorbutyryl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 114-115 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3096, 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 812 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,15 (1H, br s), 8,17 (1H, dd, $J = 1,6, 5,3 \text{ Hz}$), 7,46 (1H, dt, $J = 2,0, 7,8 \text{ Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J = 1,9, 8,2 \text{ Hz}$), 7,22 (1H, d, $J = 1,9 \text{ Hz}$), 6,80 (1H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$), 6,64-6,60 (2H, m), 3,56 (4H, br s), 2,54 (4H, br s), 2,33 (2H, br s), 1,96-1,86 (2H, m), 1,79-1,71 (2H, m), 1,58-1,38 (2H, m), 1,18-1,03 (1H, m), 0,98-0,85 (1H, m), 0,63 (3H, t, $J = 7,4 \text{ Hz}$) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,9, 159,2, 149,5, 147,9, 139,5, 137,5, 134,8, 126,1, 115,1, 113,4, 111,1, 107,1, 57,9, 54,5, 52,7, 44,7, 37,3, 31,0, 26,3, 22,1, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}$ (457,42):

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

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

Příklad 60

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-H₂O-HCl-isopropanol (1:1:1:1)

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 109-111 °C.

IR (KBr): 1701 (C=O), 1180 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 11,14 (1H, br s), 10,44 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 1,2, 7,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 0,9, 7,6 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 1,9, 8,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,37 (1H, br s), 3,84 (2H, br s), 3,83-3,75 (1H, m), 3,5-3,3 (4H, br s), 3,21 (2H, t), 3,10-2,85 (4H, br s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,65-1,55 (2H, m), 1,04 (2H, d, J = 6,1 Hz), 1,01-0,94 (1H, m), 0,9-0,7 (1H, m), 0,51 (3H, t, J = 7,3 Hz) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 180,8, 151,0, 142,7, 134,1, 132,1, 130,8, 127,8, 123,2, 121,8, 119,3, 115,4, 114,3, 109,4, 62,2, 55,1, 53,2, 50,3, 44,9, 36,6, 30,3, 25,7, 23,2, 21,4, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₇H₄₁Cl₂N₃O₃ (526,55):

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

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

Příklad 61

5-Brom-3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 5-brom-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-fenyl)-piperazinu.

Teplota tání: 200-202 °C.

IR (KBr): 3200, 1706 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 10,5 (1H, s), kb, 7,8 (2H, br s), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,00 (1H, t,

$J = 2,1$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,36 (4H, br s), 3,04 (4H, br s), 2,80 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 1,85-1,66 (4H, m), 1,54-1,48 (2H, m), 0,97-0,89 (1H, m), 0,84-0,77 (1H, m), 0,50 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 180,4, 164,2, 151,9, 142,0, 134,1, 134,0, 130,7, 130,5, 126,2, 119,1, 115,2, 114,2, 113,7, 111,3, 55,0, 53,6, 50,9, 45,6, 36,5, 30,2, 23,9, 21,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrClN}_3\text{O}_5$ (580,91):

Vypočteno: C 53,76, H 5,38, N 7,23 %.

Naměřeno: C 53,89, H 5,60, N 7,11 %.

Příklad 62

3-Isobutyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 158-159 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3192, 1719 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9,03 (1H, s), 8,17 (1H, ddd, $J = 1,0, 1,9, 4,8$ Hz), 7,44 (1H, dt, $J = 2,0, 7,9$ Hz), 7,19 (1H, dt, $J = 1,3, 7,6$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,03 (1H, dt, $J = 0,9, 7,4$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J = 0,7, 7,4$ Hz), 6,60 (dt, $J = 0,7, 7,0$ Hz), 3,48 (4H, t, $J = 5,2$ Hz), 2,44 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 2,21 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 1,86-1,82 (2H, m), 1,80-1,66 (2H, m), 1,50-1,28 (3H, m), 1,16-1,14 (1H, m), 0,92, 0,80 (1H, m), 0,69 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,58 (3H, d, $J = 6,7$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 183,2, 159,5, 147,9, 141,2, 137,3, 132,0, 127,5, 123,3, 122,2, 113,2, 109,6, 107,0, 58,3, 53,1, 52,9, 46,3, 45,1, 39,9, 26,8, 25,3, 24,2, 23,1, 21,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$ (406,58):

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

Naměřeno: C 73,39, H 8,34, N 13,50 %.

Příklad 63

3-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 169-170 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3025,1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,92-0,89 (1H, m), 1,13-1,09 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,95-1,87 (2H, m), 2,30 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,61 (4H, br s), 3,07 (4H, br s), 4,24-4,21 (2H, m), 4,31-4,27 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 6,75 (1H, 1H, t, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (1H, dt, J = 0,9, 7,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,19 (1H, dt, J = 1,3, 7,6 Hz), 8,80 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,4, 144,0, 141,5, 141,4, 136,4, 132,5, 127,6, 123,0, 122,3, 120,6, 111,9, 110,7, 109,5, 64,3, 63,9, 58,2, 54,1, 53,1, 50,3, 37,5, 31,0, 26,6, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₆H₃₃N₃O₃ (435,57):

Vypočteno: C 71,70, H 7,64, N 9,65 %.

Naměřeno: C 71,50, H 7,60, N 9,60 %.

Příklad 64

3-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 152-154 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3331, 3081, 1706 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,61 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89-0,83 (1H, m), 1,11-1,06 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,47-1,38 (2H, m), 1,79-1,67 (2H, m), 1,93-1,84 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,61 (4H, br s),

3,07 (4H, br s), 4,24-4,21 (2H, m), 4,31-4,27 (4H, m), 6,51 (1H, dd, $J = 1,4, 8,1$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 1,4, 8,2$ Hz), 6,75 (1H, 1H, t, $J = 8,2$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,03 (1H, dt, $J = 0,8, 7,4$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,19 (1H, dt, $J = 1,3, 7,6$ Hz), 8,88 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,9, 144,0, 141,5, 141,2, 136,4, 132,8, 127,5, 123,3, 122,2, 120,6, 111,9, 110,7, 109,6, 64,3, 63,9, 58,2, 53,1, 53,0, 50,3, 46,3, 39,9, 26,6, 25,3, 24,2, 23,1, 21,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ (463,63):

Vypočteno: C 72,54, H 8,04, N 9,06 %.

Naměřeno: C 72,53, H 8,00, N 9,02 %.

Příklad 65

5,7-Dichlor-3-ethyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5,7-dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 144-146 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3081, 1737 (C=O), 772 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,65 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,98-0,86 (1H, m), 1,18-1,04 (1H, m), 1,48-1,38 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 2,26 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,48 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,50 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,62-6,58 (2H, m), 7,00 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,45 (1H, dt, $J = 2,0, 7,9$ Hz), 8,17 (1H, ddd, $J = 0,9, 1,9, 4,9$ Hz), 8,79 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 180,8, 159,5, 147,9, 137,9, 137,3, 135,4, 128,0, 127,5, 121,9, 115,1, 113,2, 107,0, 58,0, 55,6, 52,9, 45,0, 37,4, 31,0, 26,6, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (447,41):

Vypočteno: C 61,75, H 6,31, Cl 15,85, N 12,52 %.

Naměřeno: C 62,14, H 6,34, Cl 15,74, N 12,21 %.

Příklad 66

5-Chlor-3-ethyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 154-156 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3157, 1729 (C=O), 1597, 775 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 40 MHz): 0,63 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98-0,85 (1H, m), 1,18-1,04 (1H, m), 1,53-1,35 (2H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,47 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,49 (4H, t, J = 5,1 Hz), 6,62-6,58 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,1, 8,2 Hz), 7,45 (1H, dt, J = 2,0, 7,9 Hz), 8,17 (1H, dm, J = 4,7 Hz), 9,13 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,3, 159,5, 147,9, 140,0, 137,4, 134,5, 127,7, 127,6, 123,4, 113,2, 110,5, 107,0, 58,1, 54,6, 52,9, 45,1, 37,4, 31,0, 26,8, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₃H₂₉ClN₄O (412,97):

Vypočteno: C 66,90, H 7,08, Cl 8,58, N 13,57 %.

Naměřeno: C 66,22, H 7,04, Cl 8,33, N 13,27 %.

Příklad 67

5-Chlor-3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 6,7-dihydro-4*H*-tieno[3,2-*c*]pyridinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 139-142 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3412, 1712 (C=O), 780 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,95-0,88 (1H, m), 1,13-1,07 (1H, m), 1,45-1,36 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,96-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,73

(1H, ddd, $J = 0,5, 2,3, 8,4$ Hz), 6,78 (1H, ddd, $J = 0,6, 1,8, 7,8$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,84 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,4, 152,3, 140,0, 134,8, 134,5, 129,9, 127,8, 127,6, 123,4, 119,1, 115,6, 113,7, 110,6, 57,9, 54,7, 52,9, 48,5, 37,4, 31,0, 26,8, 22,1, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (446,42):

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

Naměřeno: C 64,55, H 6,53, Cl 15,75, N 9,40 %.

Příklad 68

3-[4-(4-Fenylpiperazin-1-yl)-butyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-fenylpiperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 121-123 °C.

IR (KBr): 3245, 1710, 1620 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz): 10,77 (2H, br s), 10,46 (1H, s), 7,30-7,16 (4H, m), 7,02-6,91 (3H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,84 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,37 (4H, br s), 3,20 (4H, br s), 2,93, 2,90 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,0-1,72 (4H, m), 1,56 (2H, m), 0,98 (1H, m), 0,83 (1H, m), 0,51 (3H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , TMS, 101 MHz): 180,9, 149,9, 142,7, 132,2, 129,3, 127,6, 123,2, 121,8, 120,1, 116,1, 109,4, 55,4, 53,2, 50,8, 45,7, 36,8, 30,4, 23,5, 21,5, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ (467,57):

Vypočteno: C 66,79, H 7,11, N 8,99 %.

Naměřeno: C 65,09, H 7,21, N 8,73 %.

Příklad 69

3-Ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2-methoxyfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 180-183 °C.

JR (KBr): 3201, 1707 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 10,4 (1H, br s), 9,1 (2H, br s), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,02-6,94 (3H, m), 6,91-6,87 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,78 (3H, s), 3,15 (8H, br s), 2,88 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,78-1,68 (4H, m), 1,53 (2H, m), 0,99-0,94 (1H, m), 0,83-0,77 (1H, m), 0,51 (3H, t, J=7,3 Hz) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 180,8, 164,6, 152,0, 142,7, 139,8, 132,2, 127,8, 123,5, 123,2, 121,7, 121,0, 118,4, 112,1, 109,3, 55,5, 55,5, 53,2, 51,4, 47,4, 36,6, 30,4, 23,7, 21,5, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₇H₃₅N₃O₆ (497,60):

Vypočteno: C 65,17, H 7,09, N 8,44 %.

Naměřeno: C 65,10, H 7,07, N 8,46 %.

Příklad 70

3-Ethyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 4-(pyrimidin-2-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 132-134 °C.

IR (KBr): 3200, 1700, 1622, 1198 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 10,4 (1H, s), 8,42 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,4 (2H, br s), 7,20 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,17 (1H, dt, J = 1,1, 7,6 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 0,8, 7,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,92 (4H, br s), 3,05 (4H, br s), 2,82

(2H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,79-1,67 (4H, m), 1,53 (2H, m), 0,98-0,95 (1H, m), 0,82-0,78 (1H, m), 0,50 (3H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 180,9, 164,5, 142,7, 132,2, 127,8, 123,2, 121,7, 109,4, 55,7, 53,2, 50,8, 40,9, 36,6, 30,4, 23,8, 21,5, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ (469,55):

Vypočteno: C 61,39, H 6,65, N 14,92 %.

Naměřeno: C 61,38, H 6,61, N 14,84%.

Příklad 71

3-Ethyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 131-133 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3237, 1720 (C=O), 1691 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 8,88 (1H, s), 8,17 (1H, dd, $J = 1,9, 5,4$ Hz), 7,46 (1H, dt, $J = 2,0, 7,9$ Hz), 7,19 (1H, dt, $J = 1,4, 7,6$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,04 (1H, dt, $J = 0,9, 7,4$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,56 (4H, t, $J = 42$ Hz), 2,55 (4H, br s), 2,31 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 1,97-1,87 (2H, m), 1,83-1,74 (2H, m), 1,53-1,44 (2H, m), 1,14-1,08 (1H, m), 0,95-0,89 (1H, m), 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,5, 159,3, 147,9, 141,4, 137,4, 132,4, 127,6, 123,0, 122,3, 113,4, 109,6, 107,0, 58,1, 54,1, 52,7, 44,7, 37,4, 31,0, 26,4, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ (378,52):

Vypočteno: C 72,98, H 7,99, N 14,80 %.

Naměřeno: C 72,66, H 8,01, N 14,67 %.

Příklad 72

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-5-sulfonamid-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-2-oxo-indolin-5-sulfonamidu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 188-190 °C.

IR (KBr): 3352, 1720 (C=O), 1319, 1161 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,53 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,90-0,76 (1H, m), 1,04-0,90 (1H, m), 1,60-1,46 (2H, m), 1,86-1,70 (4H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,06 (4H, br s), 3,37 (4H, br s), 6,84 (1H, dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz), 8,0-6,8 (4H, br s), 10,84 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 181,0, 164,3, 151,3, 145,8, 137,6, 134,1, 132,5, 130,7, 126,6, 120,9, 119,1, 115,3, 114,2, 109,2, 55,6, 53,4, 50,9, 45,5, 36,4, 30,2, 23,9, 21,5, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ (581,09):

Vypočteno: C 53,74, H 5,72, Cl 6,10, N 9,64, S 5,52 %.

Naměřeno: C 53,38, H 5,67, Cl 6,06, N 9,41, S 5,33 %.

Příklad 73

3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 175-177 °C (ethylacetát).

IR (KBr): 3171, 1712 (C=O), 815 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,62 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,90-0,85 (1H, m), 1,20-0,90 (1H, m), 1,50-1,30 (2H, m), 1,94-1,73 (4H, m), 2,24 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,34 (3H, s), 2,49 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,10 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 0,6$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,45 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,8, 149,8, 139,0, 132,6, 131,6, 128,8, 127,8, 124,3, 123,6, 117,0, 109,2, 58,1, 54,2, 52,9, 48,9, 37,5, 31,0, 26,9, 22,2, 21,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$ (426,01):

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

Naměřeno: C 70,16, H 7,34, Cl 8,16, N 9,61 %.

Příklad 74

3-Ethyl-3-{4-[4-(4-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-methoxyfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 109-110 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3172, 1713 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,96-0,86 (1H, m), 1,18-1,06 (1H, m), 1,49-1,34 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,51 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,04 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,76 (3H, s), 6,91-6,79 (5H, m), 7,05 (1H, dt, $J = 0,9, 7,4$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 0,6, 7,4$ Hz), 7,20 (1H, dt, $J = 1,4, 7,7$ Hz), 8,23 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,2, 153,7, 145,7, 141,2, 132,6, 127,6, 123,1, 122,4, 118,1, 114,4, 109,4, 58,3, 55,5, 54,1, 53,2, 50,5, 37,6, 31,1, 27,0, 22,3, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ (407,56):

Vypočteno: C 73,68, H 8,16, N 10,31 %.

Naměřeno: C 72,89, H 8,27, N 10,14 %.

Příklad 75

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-isobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 214-216 °C.

IR (KBr): 3166, 2411, 1701 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,56 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,67 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,79-0,72 (1H, m), 1,03-0,91 (1H, m), 1,25-1,15 (1H, m), 1,80-1,55 (6H, m), 2,94 (4H, br s), 3,18 (2H, t, $J = 11,9$ Hz), 3,44-3,35 (4H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 2,0, 7,8$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 1,9, 8,4$ Hz), 6,98 (1H, dt, $J = 0,9, 7,5$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,17 (1H, dt, $J = 1,2, 7,7$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 10,4 (1H, s), 11,1 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 181,2, 151,0, 142,4, 134,1, 132,4, 130,8, 127,7, 123,5, 121,6, 119,3, 115,4, 114,3, 109,4, 55,0, 52,1, 50,3, 45,7, 44,9, 38,9, 25,7, 25,1, 24,2, 23,2, 20,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (476,49):

Vypočteno: C 65,54, H 7,40, Cl 14,88, N 8,82 %.

Naměřeno: C 65,05, H 7,35, Cl 14,45, N 8,65 %.

Příklad 76

3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on
Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 145-146 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3163, 1712 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,98-0,84 (1H, m), 1,18-1,06 (1H, m), 1,50-1,36 (2H, m), 1,96-1,73 (4H, m), 2,24 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,49 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,10 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,88 (1H, dt, $J = 0,7, 7,7$ Hz), 7,05 (1H, dt, $J = 1,0, 7,5$ Hz), 7,12 (1H, dt, $J = 0,7, 7,4$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,20 (1H, dt, $J = 1,4, 7,6$ Hz), 7,92 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,6, 149,9, 141,3, 132,6, 128,9, 127,6, 124,4, 123,0, 122,3, 117,1, 109,5, 58,1, 54,2, 52,9, 49,0, 37,5, 31,0, 26,9, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ (411,98):

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

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

Příklad 77

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a 1-(3-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 116-117 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3163, 1717 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,62 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,98-0,84 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,50-1,34 (2H, m), 1,80-1,72 (2H, m), 1,95-1,87 (2H, m), 2,24 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,48 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,13 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,67 (1H, dd, $J = 2,3, 8,8$ Hz), 6,76-6,70 (2H, m), 6,78 (1H, ddd, 0,8, 1,9, 8,0 Hz), 6,83 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 5,4, 8,1$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 8,0$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 8,5, 22,2, 26,8, 31,0, 37,5, 48,5, 52,9, 53,9, 58,1, 98,3 (d, $J = 26,7$ Hz), 108,6 (d, $J = 22,1$ Hz), 113,7, 115,6, 119,1, 123,8 (d, $J = 9,5$ Hz), 127,8 (d, $J = 3,1$ Hz), 129,9, 134,8, 142,6 (d, $J = 11,8$ Hz), 152,2, 162,4 (d, $J = 244,1$ Hz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$ (429,97):

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

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

Příklad 78

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 142-144 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3178, 1714 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,98-0,86 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,32-1,50 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m), 2,24 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,34 (3H, s), 2,48 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,13 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 2,1, 8,3$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 2,5, 7,9$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,84 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 6,92 (1H, s), 6,99 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 8,26 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,3, 152,3, 138,8, 134,9, 132,6, 131,8, 129,9, 127,9, 123,8, 119,1, 115,6, 113,7, 109,1, 58,1, 54,2, 52,9, 48,5, 37,6, 31,1, 26,9, 22,3, 21,2, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$ (426,01):

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

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

Příklad 79

5,7-Dichlor-3-[4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5,7-dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 182-183 °C (ethanol).

IR (KBr): 3100, 1732 (C=O), 744 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 400 MHz): 0,52 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,88-0,75 (1H, m), 0,98-0,90 (1H, m), 1,40-1,20 (2H, m), 1,85-1,70 (4H, m), 2,20-2,09 (2H, m), 2,37 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,09 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 6,76 (1H, dd, $J = 1,3, 7,8$ Hz),

6,85 (1H, dd, $J = 1,8, 8,3$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7-19 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 1,9$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 180,5, 152,4, 139,5, 136,0, 133,9, 130,4, 127,2, 126,4, 122,4, 118,0, 114,5, 114,1, 113,6, 57,2, 55,0, 52,5, 47,7, 36,7, 30,4, 26,2, 21,8, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (480,87):

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

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

Příklad 80

3-Ethyl-5-methyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 168-170 °C (ethylacetát-ethanol).

IR (KBr): 1717 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,62 (3H, t), 0,92-0,60 (1H, m), 1,26-1,09 (1H, m), 1,50-1,37 (2H, m), 1,79-1,71 (2H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 2,23 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,45 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,48 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,59 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,92 (1H, s), 6,98 (1H, dd, $J = 0,9, 7,9$ Hz), 7,45 (1H, dt, $J = 2,0, 7,7$ Hz), 8,18-8,16 (1H, m), 8,77 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,6, 159,5, 147,9, 138,9, 137,4, 132,6, 131,7, 127,9, 123,7, 113,1, 109,2, 107,0, 58,3, 54,2, 52,9, 45,1, 37,6, 31,0, 26,9, 22,3, 21,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ (392,55):

Vypočteno: C 73,43, H 8,22, N 14,27 %.

Naměřeno: C 73,11, H 8,19, N 14,26 %.

Příklad 81

3-{4-[4-(2-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 145-148 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3178, 1705 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,64 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,93-0,86 (1H, m), 1,20-1,15 (1H, m), 1,52-1,34 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,98-1,86 (2H, m), 2,27 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,55 (4H, br s), 3,03 (4H, br s), 6,91 (1H, d., $J = 7,7$ Hz), 6,94 (1H, dt, $J = 1,5, 7,6$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 7,05 (1H, dt, $J = 1,0, 7,5$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 1,2, 7,3$ Hz), 7,23-7,17 (2H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 1,5, 7,6$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,4, 149,3, 141,3, 132,6, 130,6, 128,7, 127,6, 127,5, 123,5, 123,0, 122,3, 120,3, 109,5, 58,2, 54,2, 53,2, 51,1, 37,6, 31,0, 27,0, 22,3, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ (411,98):

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

Naměřeno: C 69,88, H 7,36, Cl 8,90, N 9,89 %.

Příklad 82

3-Ethyl-6-fluor-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 137-139 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3150, 1712 (C=O), 1141 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,96-0,85 (1H, m), 1,16-1,14 (1H, m), 1,52-1,34 (1H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,98-1,86 (2H, m), 2,25 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,47 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,50 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,65-6,61 (2H, m), 6,66 (1H, dd, $J = 2,2, 8,8$ Hz), 6,75 (1H, dt, $J = 2,2, 8,9$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 5,4, 8,1$ Hz), 7,47 (1H, dt, $J = 1,9, 7,8$ Hz), 8,20-8,18 (1H, m), 8,79 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 8,5, 22,2, 26,9, 31,0, 37,6, 45,1, 52,9, 53,8, 58,3, 98,2 (d, $J = 27,1$ Hz), 107,0, 108,6 (d, $J = 22,5$ Hz), 113,2, 123,9 (d, $J = 9,6$ Hz), 127,8 (d, $J = 2,7$ Hz), 137,4, 142,5 (d, $J = 11,4$ Hz), 147,9, 159,5, 162,4 (d, $J = 244,1$ Hz), 182,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}$ (396,51):

Vypočteno: C 69,67, H 7,37, N 14,13 %.

Naměřeno: C 69,04, H 7,40, N 13,93 %.

Příklad 83

3-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 146-147 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 1000 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,62 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 10,95-0,84 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,50-1,32 (2H, m), 2,00-1,70 (4H, m), 2,26 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,56 (4H, br s), 3,00 (4H, br s), 4,31-4,21 (4H, m), 6,51 (1H, dd, $J = 1,5, 8,0$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J = 1,4, 8,2$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 2,3, 8,8$ Hz), 6,78-6,70 (2H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 5,3, 8,2$ Hz), 8,89 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 8,7, 22,5, 27,1, 31,3, 37,8, 50,9, 53,4, 54,0, 58,5, 64,2, 64,5, 98,4 (d, $J = 27,5$ Hz), 108,8 (d, $J = 22,2$ Hz), 110,9, 112,1, 120,8, 124,1 (d, $J = 9,5$ Hz), 128,1 (d, $J = 2,7$ Hz), 136,6, 141,9, 142,8 (d, $J = 11,8$ Hz), 144,2, 162,5 (d, $J = 244,1$ Hz), 183,0 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$ (453,56):

Vypočteno: C 68,85, H 7,11, N 9,26 %.

Naměřeno: C 68,76, H 7,07, N 9,30 %.

Příklad 84

3-Ethyl-5-fluor-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 144-147 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 1710, 1592, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 8,73 (1H, br s), 8,17 (1H, m), 7,45 (1H, m), 6,87 (3H, m), 6,61 (1H, m), 6,60 (1H, m), 3,49 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,46 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,24 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,93 (2H, m), 4,76 (2H, m), 1,43 (2H, m), 1,12 (1H, m), 0,91 (1H, m), 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,3, 159,5, 159,2 (d, J = 240,3 Hz), 147,9, 137,4, 137,2 (d, J = 1,9 Hz), 134,5 (d, J = 7,6 Hz), 114,0 (d, J = 23,3 Hz), 113,2, 110,9 (d, J = 24,0 Hz), 110,0 (d, J = 8,0 Hz), 107,0, 58,2, 54,9 (d, J = 1,9 Hz), 53,0, 45,1, 37,5, 31,0, 26,8, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₃H₂₉FN₄O (396,51):

Vypočteno: C 69,67, H 7,37, N 14,13 %.

Naměřeno: C 69,15, H 7,30, N 14,09 %.

Příklad 85

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 121-124 °C.

IR (KBr): 1711 (C=O), 1178 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,82-0,76 (1H, m), 1,00-0,92 (1H, m), 1,83-1,61 (6H, m), 2,96 (4H, br s), 3,17 (2H, br s), 3,41 (2H, br s), 3,80 (2H, br s), 6,87-6,83 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 2,1, 8,3 Hz),

6,99 (1H, dd, $J = 2,6, 8,5$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,18 (H, dd, $J = 2,7, 8,5$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 8,1$ Hz) 10,5 (1H, s), 11,0 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,5, 21,4, 23,2, 30,2, 36,5, 44,9, 50,4, 53,9, 54,0, 55,1, 110,0 (d, $J = 8,0$ Hz), 111,2 (d, $J = 24,0$ Hz), 114,0 (d, $J = 23,3$ Hz), 114,3, 115,4, 119,3, 130,8, 134,1, 134,2 (d, $J = 8,0$ Hz), 138,8 (d, $J = 1,5$ Hz), 151,0, 158,3 (d, $J = 236,5$ Hz), 180,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$ (466,43):

Vypočteno: C 61,80, H 6,48, Cl 15,20, N 9,01 %.

Naměřeno: C 60,57, H 6,50, Cl 14,70, N 8,77 %.

Příklad 86

3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 145-147 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3284, 1716 (C=O), 1088 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,96-0,84 (1H, m), 1,12-1,04 (1H, m), 1,48-1,35 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,95-1,81 (2H, m), 2,25 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,50 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,11 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz), 6,75 (1H, ddd, $J = 2,4, 8,2, 9,7$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 5,3, 8,2$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,28 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 8,5, 22,2, 26,9, 31,1, 37,6, 49,0, 53,0, 53,8, 58,1, 98,2 (d, $J = 27,1$ Hz), 108,7 (d, $J = 22,1$ Hz), 117,1, 123,9 (d, $J = 9,9$ Hz), 124,4, 127,8 (d, $J = 2,7$ Hz), 128,9, 142,4 (d, $J = 11,4$ Hz), 149,9, 162,4 (d, $J = 244,2$ Hz), 182,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$ (429,97):

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

Naměřeno: C 66,81, H 6,79, Cl 8,10, N 9,70%.

Příklad 87

5,7-Dichlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 5,7-dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 152-154 °C (heptan-ethylacetát).

IR (KBr): 3137, 1719 (C=O), 826 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,65 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98-0,86 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,50-1,36 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 2,27 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,51 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,12 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,15 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 180,3, 149,9, 137,7, 135,3, 128,9, 128,2, 127,5, 124,4, 122,0, 117,1, 115,7, 57,9, 55,8, 53,0, 49,1, 37,5, 31,1, 26,7, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₈Cl₃N₃O (480,87):

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

Naměřeno: C 59,80, H 5,86, Cl 21,83, N 8,72 %.

Příklad 88

7-Chlor-3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 7-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 205-207 °C.

IR (KBr): 3127, 3088, 1713 (C=O), 779 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0,53 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,83-0,78 (1H, m), 0,99-0,93 (1H, m), 1,88-1,64 (6H, m), 2,98 (4H, br s), 3,21 (2H, t, J = 11,5 Hz), 3,43 (2H, br s), 3,84 (2H, d, J = 11,7 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz),

6,94 (1H, dd, $J = 2,0, 8,1$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 10,9 (1H, s), 11,3 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,5, 21,4, 23,2, 30,3, 36,5, 44,9, 50,3, 55,0, 110,5 (d, $J = 24,4$ Hz), 113,5 (d, $J = 11,1$ Hz), 114,3, 114,7 (d, $J = 26,7$ Hz), 115,4, 119,3, 130,8, 134,1, 135,4 (d, $J = 8,4$ Hz), 136,8 (d, $J = 2,3$ Hz), 151,0, 158,0 (d, $J = 240,7$ Hz), 180,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ (500,88):

Vypočteno: C 57,55, H 5,84, Cl 21,23, N 8,39 %.

Naměřeno: C 56,80, H 5,77, Cl 20,93, N 8,33 %.

Příklad 89

5-Chlor-3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 5-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 237-239 °C.

IR (KBr): 3133, 2446, 1710 (C=O), 1150, 946 cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,96-0,78 (2H, m), 1,87-1,63 (6H, m), 2,98 (4H, s), 3,20 (2H, t, $J = 11,8$ Hz), 3,48-3,42 (2H, m), 3,83 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 1,4, 7,8$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 10,79 (1H, s), 11,15 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,5, 21,4, 23,2, 30,2, 36,4, 44,9, 50,3, 53,4, 55,0, 99,0 (d, $J = 26,3$ Hz), 111,7 (d, $J = 18,3$ Hz), 114,3, 115,4, 119,3, 125,1, 129,4 (d, 3,4 Hz), 130,8, 134,1, 143,0 (d, $J = 11,5$ Hz), 151,0, 156,9 (d, $J = 243,8$ Hz), 180,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ (500,88):

Vypočteno: C 57,55, H 5,84, Cl 21,23, N 8,39 %.

Naměřeno: C 57,08, H 5,71, Cl 20,76, N 8,27 %.

Příklad 90

3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 148-150 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3278, 1716 (C=O), 1178, 823 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,97-0,86 (1H, m), 1,16-1,07 (1H, m), 1,49-1,35 (2H, m), 1,81-1,70 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,50 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,11 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,94-6,78 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 8,5, 22,2, 26,8, 31,1, 37,5, 49,0, 53,0, 54,9 (d, J = 1,9 Hz), 58,1, 110,0 (d, J = 8,0 Hz), 111,0 (d, J = 24,4 Hz), 114,0 (d, J = 23,7 Hz), 117,1, 124,4, 128,9, 134,4 (d, J = 8,0 Hz), 137,1 (d, J = 1,9 Hz), 149,9, 159,2 (d, J = 240,3 Hz), 182,2 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₉ClFN₃O (429,97):

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

Naměřeno: C 66,35, H 6,78, Cl 8,11, N 9,69 %.

Příklad 91

3-Ethyl-3-{4-[4-(3-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-methoxyfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 123-125 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3363, 1705 (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,62 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,92-0,88 (1H, m), 1,22-1,10 (1H, m), 1,45-1,37 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,49 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,76 (3H, s), 6,39 (1H, ddd, J = 0,6, 2,3, 8,1

Hz), 6,43 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,50 (1H, ddd, $J = 0,6, 2,3, 8,2$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,03 (1H, dt, $J = 1,0, 7,5$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 0,8, 7,4$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (1H, dt, $J = 1,3, 7,6$ Hz), 9,39 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,9, 160,4, 152,6, 141,5, 132,5, 129,6, 127,5, 122,9, 122,2, 109,5, 108,7, 104,2, 102,3, 58,1, 55,0, 54,1, 52,9, 48,8, 37,4, 30,9, 26,8, 22,2, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ (407,56):

Vypočteno: C 73,68, H 8,16, N 10,31 %.

Naměřeno: C 73,50, H 8,19, N 10,11 %.

Příklad 92

3-{5-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 3-(5-brompentyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 127-129 °C.

IR (KBr): 3187, 1705 (C=O), 754 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 400 MHz): 0,50 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,90-0,76 (1H, m), 1,04-0,90 (1H, m), 1,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 1,50 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 1,80-1,64 (4H, m), 2,81 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,07 (4H, br s), 3,38 (4H, br s), 6,84 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 6,98 (1H, dt, $J = 0,9, 7,6$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 7,16 (1H, dt, $J = 1,1, 7,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (1H, dt, $J = 8,1$ Hz), 8,8-7,4 (2H, br s), 10,35 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS, 101 MHz): 180,9, 164,3, 151,3, 142,7, 134,1, 132,4, 130,7, 127,7, 123,1, 121,6, 119,1, 115,2, 114,2, 109,3, 55,9, 53,2, 50,9, 45,6, 36,9, 30,5, 26,6, 23,8, 23,6, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5$ (516,04):

Vypočteno: C 62,84, H 6,64, Cl 6,87, N 8,14 %.

Naměřeno: C 62,43, H 6,68, Cl 6,92, N 8,04 %.

Příklad 93

3-Ethyl-3-[5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-brompentyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 127-128 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3155, 1710 (C=O), 1683 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,93-0,88 (1H, m), 1,30-1,09 (3H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 1,95-1,70 (4H, m), 2,47 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,50 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,63-6,58 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 0,3, 7,7 Hz), 7,04 (1H, dt, J = 1,0, 7,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 0,6, 6,7 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 1,4, 7,6 Hz), 7,45 (1H, dt, J = 2,0, 7,8 Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 0,8, 2,0, 4,9 Hz), 8,90 (1H, br s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,6, 159,5, 147,9, 141,4, 137,3, 132,7, 127,5, 122,9, 122,3, 113,2, 109,5, 107,4, 58,6, 54,2, 53,0, 45,1, 37,6, 31,1, 27,7, 26,4, 24,1, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₃₂N₄O (392,55):

Vypočteno: C 73,43, H 8,22, N 14,27 %.

Naměřeno: C 72,96, H 8,19, N 14,02 %.

Příklad 94

3-{5-[4-(2-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(5-brompentyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 100-103 °C.

IR (KBr): 3432, 2459, 1709 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,62 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,0-0,90 (1H, m), 1,18-1,08 (1H, m), 1,31-1,20 (2H, m), 1,93-1,72 (6H, m), 2,91 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,2-2,9 (2H, br s), 3,7-3,3 (6H, br s), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,02

(3H, m), 7,11 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,20 (1H, dt, $J = 1,4, 7,7$ Hz), 7,23 (1H, dt), $J = 1,5, 7,6$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 1,6, 7,8$ Hz), 8,56 (1H, s), 12,6 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 182,0, 147,1, 141,3, 132,2, 130,6, 128,7, 127,9, 127,7, 125,1, 123,0, 122,4, 121,0, 109,7, 57,3, 53,9, 52,2, 47,9, 37,1, 31,1, 26,7, 23,7, 23,1, 8,5 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (462,47):

Vypočteno: C 64,93, H 7,19, Cl 15,33, N 9,09 %.

Naměřeno: C 64,08, H 7,18, Cl 15,12, N 9,04 %.

Příklad 95

3-Ethyl-3-{4-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 118-119 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3161, 1713 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0,63 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,94-0,88 (1H, m), 1,14-1,10 (1H, m), 1,47-1,35 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,50 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,06 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 6,82 (2H, dd, $J = 4,7, 9,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,93 (2H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,04 (1H, dt, $J = 0,8, 7,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,19 (1H, dt, $J = 1,3, 7,6$ Hz), 9,06 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 8,5, 22,2, 26,9, 31,0, 37,5, 50,0, 53,1, 54,2, 58,1, 109,5, 115,4 (d, $J = 22,1$ Hz), 117,6 (d, $J = 7,6$ Hz), 122,3, 123,0, 127,6, 132,6, 141,4, 147,9 (d, $J = 1,9$ Hz), 157,0 (d, $J = 238,8$ Hz), 182,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}$ (395,52):

Vypočteno: C 72,88, H 7,65, N 10,62 %.

Naměřeno: C 73,22, H 7,74, N 10,47 %.

Příklad 96

3-{4-[4-(4-Chlor-3-trifluormethyl-fenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-3-trifluormethyl-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 204-206 °C.

IR (KBr): 3177, 1700 (C=O), 1307, 1137 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,60 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,00-0,90 (1H, m), 1,16-1,04 (1H, m), 1,96-1,72 (6H, m), 3,00-2,88 (4H, m), 3,68-3,47 (6H, m), 6,97 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,19 (1H, dt, J = 1,3, 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,29 (1H, s), 12,47 (1H, br s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 8,4, 21,7, 23,3, 31,1, 36,6, 46,2, 51,3, 51,4, 53,8, 56,9, 110,0, 116,0 (q, J = 5,7 Hz), 120,8, 122,4, 122,6 (q, J = 273,5 Hz), 122,8, 123,8 (q, J = 1,5 Hz), 127,8, 128,9 (q, J = 31,3 Hz), 131,7, 132,3, 141,5, 148,0, 181,9 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₅H₃₀Cl₂F₃N₃O (516,44):

Vypočteno: C 58,14, H 5,86, Cl 13,73, N 8,14 %.

Naměřeno: C 57,99, H 5,85, Cl 13,67, N 8,07 %.

Příklad 97

3-{4-[4-(3,4-Dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-hydrochlorid-voda-isopropanol (1:1:1:1)

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3,4-dichlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 224-226 °C.

IR (KBr): 3385, 1708 (O=O), 946 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,81-0,77 (1H, m), 1,01-0,95 (1H, m), 1,82-1,62 (6H, m), 3,6-2,9 (8H, m), 3,82 (1H, br s), 4,38

(1H, br s), 6,87 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,02-6,97 (2H, m), 7,23-7,16 (3H, m), 7,44 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,4 (1H, s), 11,1 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,6, 21,4, 23,3, 30,3, 36,6, 44,9, 50,2, 53,2, 55,1, 109,4, 116,0, 117,1, 120,9, 121,7, 123,2, 127,8, 130,8, 131,8, 132,1, 142,7, 149,5, 180,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (561,00):

Vypočteno: C 57,81, H 7,19, Cl 18,96, N 7,49 %.

Naměřeno: C 58,46, H 7,26, Cl 18,89, N 7,87 %.

Příklad 98

3-{4-[4-(4-Chlor-2-methylfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlor-2-methyl-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 247-249 °C.

IR (KBr): 3138, 2435, 1712 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,86-0,81 (1H, m), 0,98-0,96 (1H, m), 1,76-1,63 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,97 (2H, s), 3,11 (8H, br s), 6,85 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,00 (1, dt, $J = 1,0, 7,5$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,18 (1H, dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz), 7,23-7,21 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,45 (1H, s), 11,1 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,6, 17,4, 21,4, 23,3, 30,3, 36,6, 48,1, 51,3, 53,2, 55,1, 109,4, 120,9, 121,7, 123,2, 126,5, 127,8, 130,6, 132,1, 134,7, 142,7, 148,9, 180,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (462,47):

Vypočteno: C 64,93, H 7,19, Cl 15,33, N 9,09 %.

Naměřeno: C 65,25, H 7,27, Cl 15,00, N 9,02 %.

Příklad 99

3-{4-[4-(3-Chlor-4-methylfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-4-methyl-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 103-106 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3166, 1716 (C=O), 749 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0,49 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,84-0,76 (1H, m), 0,98-0,94 (1H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 1,74-1,68 (2H, m), 2,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,19 (3H, s), 2,34 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,01 (4H, t, J = 4,7 Hz), 6,77 81H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, dt, J = 0,7, 7,0 Hz), 7,17-7,10 (3H, m), 10,3 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 8,6, 18,6, 22,0, 26,6, 30,5, 37,1, 48,2, 52,6, 53,3, 57,6, 109,2, 114,3, 115,3, 121,5, 123,1, 124,8, 127,6, 131,4, 132,4, 133,8, 142,7, 150,6, 181,0 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₅H₃₂ClN₃O (426,01):

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

Naměřeno: C 70,18, H 7,54, Cl 8,33, N 9,79 %.

Příklad 100

3-{4-[4-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-4-fluor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 121-124 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3441, 1713 (C=O), 752 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,95-0,88 (1H, m), 1,15-1,10 (1H, m), 1,47-1,35 (2H, m), 1,82-1,73 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 2,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,49 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,06 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,72 (1H, ddd, J = 3,0, 3,9, 9,1 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 2,9, 6,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 1,9

Hz), 7,00 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,05 (1H, dt, $J = 1,0, 7,5$ Hz), 7,12 (1H, dt, $J = 0,7, 7,4$ Hz), 7,21 (1H, dt, $J = 1,5, 7,6$ Hz), 7,88 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, 50,3 a 101 MHz): 8,5, 22,2, 26,9, 31,1, 37,6, 49,5, 52,9, 54,1, 58,1, 109,3, 115,6 (d, $J = 6,5$ Hz), 116,5 (d, $J = 21,7$ Hz), 117,8, 120,9 (d, $J = 18,4$ Hz), 122,4, 123,1, 127,6, 132,6, 141,1, 148,4 (d, $J = 2,7$ Hz), 152,1 (d, $J = 241,1$ Hz), 181,9 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$ (429,97):

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

Naměřeno: C 66,62, H 6,78, Cl 8,26, N 9,61 %.

Příklad 101

3-{4-[4-(5-Chlor-2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 259-263 °C.

IR (KBr): 3141 (NH), 2448 (HCl), 1704 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,87-0,76 (1H, m), 1,00-0,92 (1H, m), 1,81-1,60 (6H, m), 3,11-2,94 (6H, m), 3,49-3,40 (4H, m), 3,78 (3H, s), 6,87 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,02-6,96 (2H, m), 7,04 81H, dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz), 7,18 (1H, dt, $J = 1,0, 7,7$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,44 (1H, s), 11,36 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , TMS, 101 MHz): 8,6, 21,4, 23,2, 30,3, 36,6, 46,6, 50,9, 53,2, 55,1, 55,9, 109,3, 113,4, 118,3, 121,7, 122,6, 123,2, 124,6, 127,8, 132,1, 140,8, 142,7, 150,8, 180,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (478,47):

Vypočteno: C 62,76, H 6,95, Cl 14,82, N 8,78 %.

Naměřeno: C 62,39, H 7,02, Cl 14,75, N 8,62 %.

Příklad 102

3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-isobutyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-isobutyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 146-149 °C.

IR (KBr): 3390, 3167, 1706 (CO) cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,57 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,67 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,82-0,70 (1H, m), 1,02-0,88 (1H, m), 1,28-1,18 (1H, m), 1,76-1,57 (6H, m), 2,21 (3H, s), 3,13-2,90 (6H, m), 3,44-3,42 (2H, m), 3,75-3,73 (2H, m), 6,90 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 10,44 (1H, s), 11,0 (1H, brs) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 16,7, 20,9, 23,2, 23,3, 24,3, 25,0, 38,9, 45,3, 45,9, 50,4, 52,3, 55,1, 117,6, 118,6, 120,8, 121,5, 123,7, 128,9, 129,0, 132,1, 141,0, 148,6, 181,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (490,52):

Vypočteno: C 66,11, H 7,60, Cl 14,46, N 8,57 %.

Naměřeno: C 65,94, H 7,54, Cl 14,25, N 8,47 %.

Příklad 103

3-{4-[4-(2,4-Dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2,4-dichlor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 146-148 °C.

IR (KBr): 3157, 1717 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,86-0,78 (1H, m), 1,00-0,94 (1H, m), 1,81-1,61 (6H, m), 3,46-2,97 (10H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,00 (1H, dt, $J = 0,9, 7,5$ Hz), 7,18 (1H, dt, $J = 1,3, 7,6$ Hz), 7,21 (1H, d,

$J = 8,7$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 10,45 (1H, s), 11,20 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,6, 21,4, 23,3, 30,3, 36,6, 47,6, 51,0, 53,2, 55,2, 109,4, 121,7, 122,5, 123,2, 127,8, 128,1, 128,3, 128,6, 129,9, 132,1, 142,7, 146,7, 180,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (482,89):

Vypočteno: C 59,70, H 6,26, Cl 22,03, N 8,70 %.

Naměřeno: C 59,52, H 6,29, Cl 21,32, N 8,39 %.

Příklad 104

3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-isobutyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-isobutyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 125-128 °C.

IR (KBr): 3386, 3160, 1711 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,52 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,63 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,91-0,87 (1H, m), 0,75-0,67 (1H, m), 1,21-1,13 (1H, m), 1,74-1,55 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,91-2,89 (4H, m), 3,14 (2H, m), 3,44-3,23 (2H, m), 3,76 (2H, m), 6,99-6,80 (6H, m), 7,21 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 10,43 (1H, s), 11,12 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 16,7, 20,9, 23,2, 23,3, 24,3, 25,0, 44,9, 45,9, 50,3, 52,3, 55,1, 56,2, 114,3, 115,4, 118,6, 119,3, 120,8, 121,6, 129,1, 130,8, 132,1, 134,1, 141,0, 151,0, 181,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (490,52):

Vypočteno: C 66,11, H 7,60, Cl 14,46, N 8,57 %.

Naměřeno: C 63,33, H 7,95, Cl 13,66, N 8,22 %.

Příklad 105

3-Ethyl-3-{4-[4-(3-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 181-183 °C.

IR (KBr): 3168, 1705 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, J=7,4 Hz), 0,83-0,77 (1H, m), 0,99-0,94 (1H, m), 1,81-1,61 (6H, m), 3,04-2,95 (4H, m), 3,20 (2H, t, J=11,9 Hz), 3,46-3,41 (2H, m), 3,82 (2H, d, J=13,1 Hz), 6,62 (1H, dt, J=1,9, 8,4 Hz), 6,85-6,81 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,00 (1H, dt, J=0,9, 7,5 Hz), 7,29-7,16 (3H, m), 10,5 (1H, s), 11,2 (1H, br s) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 8,6, 21,5, 23,2, 30,3, 36,6, 44,9, 50,3, 53,2, 55,1, 102,7 (d, J=25,6 Hz), 106,0 (d, J=21,4 Hz), 109,4, 111,5 (d, J=1,9 Hz), 121,7, 123,2, 127,8, 130,8 (d, J=9,9 Hz), 132,1, 142,7, 151,5 (d, J=9,9 Hz), 163,4 (d, J=241,1 Hz), 180,8 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₃₁ClFN₃O (431,99):

Vypočteno: C 66,73, H 7,23, Cl 8,21, N 9,73 %.

Naměřeno: C 66,14, H 7,21, Cl 8,09, N 9,60 %.

Příklad 106

5,7-Dichlor-3-ethyl-3-{4-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5,7-dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 4-(4-fluor-fenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 227-229 °C.

IR (KBr): 3177, 2510, 2447, 1726, 1711 (C=O), cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0,52 (3H, t), 0,82-0,80 (1H, m), 0,96-0,94 (1H, m), 1,89-1,64 (6H, m), 3,14-2,98 (6H, m), 3,45 (2H, m), 3,67 (2H, d, J=12,1

Hz), 7,00 (2H, dd, $J=4,7, 9,5$ Hz), 7,09 (2H, t, $J=8,9$ Hz), 7,43 (2H, s), 11,04 (2H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,5, 21,4, 23,2, 30,3, 36,4, 46,2, 50,6, 54,9, 114,3, 115,6 (d, $J=22,1$ Hz), 118,0 (d, $J=7,6$ Hz), 122,6, 126,5, 127,4, 135,8, 139,5, 146,6 (d, $J=1,9$ Hz), 156,7 (d, $J=236,9$ Hz), 180,4 Hz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ (500,88):

Vypočteno: C 57,55, H 5,84, Cl 21,23, N 8,39 %.

Naměřeno: C 57,03, H 5,97, Cl 20,71, N 8,22%.

Příklad 107

5-Chlor-3-{4-[4-(2,4-dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 5-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2,4-dichlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 238-240 °C.

IR (KBr): 3144, 2549, 2469, 1706 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0,51 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,84-0,80 (1H, m), 0,95-0,90 (1H, m), 1,86-1,61 (6H, m), 3,17-3,01 (6H, m), 3,38-3,33 (2H, m), 3,47 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,88 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 7,21 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J=2,4, 8,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=2,4$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 8,5, 21,4, 23,3, 30,2, 36,4, 47,751,1, 53,4, 55,1, 99,0 (d, $J=26,3$ Hz), 111,7 (d, $J=18,7$ Hz), 122,5, 125,1, 128,1, 128,3, 128,7, 129,5, 130,0, 143,0 (d, $J=11,1$ Hz), 146,7, 156,9 (d, $J=243,8$ Hz), 180,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{FN}_3\text{O}$ (535,32):

Vypočteno: H 5,27, N 7,85 %.

Naměřeno: H 5,42, N 7,26 %.

Příklad 108

3-{3-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(3-chlorpropyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 119-120 °C (hexan-ethylacetát).

IR (KBr): 3434, 3171, 1716 (C=O), 749 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17-1,04 (1H, m), 1,40-1,24 (1H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 2,00-1,88 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,42 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,1 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 1,1, 7,9 Hz), 6,81 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,05 (1H, dt, J = 1,1, 7,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,20 (1H, dt, J = 1,4, 7,6 Hz), 8,96 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 182,6, 152,2, 141,4, 134,8, 132,5, 129,9, 127,7, 123,0, 122,4, 119,1, 115,6, 113,7, 109,6, 58,2, 54,0, 52,8, 48,5, 35,2, 31,0, 21,2, 8,6 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₃H₂₈ClN₃O (397,95):

Vypočteno: C 69,42, H 7,09, Cl 8,91, N 10,56 %.

Naměřeno: C 69,28, H 7,06, Cl 8,82, N 10,38 %.

Příklad 109

3-{6-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-hexyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H z 3-(6-bromhexyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek a reakční směs byla zpracovávána podle metody 2.

Teplota tání: 124-127 °C.

IR (KBr): 3073, 1711 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02-0,79 (2H, m), 1,31-1,13 (6H, m), 1,78-1,65 (4H, m), 2,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,40 (4H, t, J

= 4,8 Hz), 3,12 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,02-6,73 (5H, m), 7,24-7,13 (3H, m), 10,33 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 50,3 MHz): 8,6, 23,9, 26,2, 26,7, 29,2, 30,4, 37,1, 47,8, 52,7, 53,3, 57,8, 109,2, 113,7, 114,6, 118,1, 121,6, 123,0, 127,6, 130,5, 132,5, 134,0, 142,7, 152,4, 181,0 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$ (440,03)

Vypočteno: C 70,97, H 7,79, Cl 8,06, N 9,55 %.

Naměřeno: C 71,20, H 7,56, Cl 7,86, N 9,35 %.

Příklad 110

3-Ethyl-3-[6-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-hexyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monooxalát

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 3 z 3-(6-bromhexyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 2-(pyridin-1-yl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 132-135 °C.

IR (KBr): 3000-2400, 1702 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 200 MHz): 0,50 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,96-0,80 (2H, m), 1,78-1,52 (4H, m), 2,89 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,11 (4H, m), 3,70 (4H, m), 6,72 (1H, dd, $J = 5,1, 7,0$ Hz), 7,02-6,81 (3H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 7,59 (1H, dt, $J = 2,1, 7,8$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 1,3, 5,1$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 50,3 MHz): 8,6, 23,4, 23,9, 26,1, 28,9, 30,5, 37,0, 42,2, 50,7, 53,3, 55,8, 107,8, 109,3, 114,3, 121,7, 123,1, 127,7, 132,5, 138,1, 142,7, 147,8, 158,3, 164,5, 181,0 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ (496,61)

Vypočteno: C 65,30, H 7,31, N 11,28 %.

Naměřeno: C 64,01, H 7,40, N 10,85 %.

Příklad 111

3-Ethyl-5-fluor-3-{4-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-fluorfenyl)-piperazinu.

Teplota tání: 119-122 °C.

IR (KBr): 3252, 1716 (C=O), 1178 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 500 MHz): 0,63 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,94-0,89 (1H, m), 1,14-1,09 (1H, m), 1,48-1,37 (2H, m), 1,80-1,72 (2H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,51 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (4H, t, J = 4,9 Hz), 6,95-6,89 (3H, m), 6,87 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,86-6,81 (3H, m), 9,53 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 125,6 MHz): 8,4, 22,1, 26,8, 30,9, 37,4, 50,0, 53,0, 54,9 (d, J = 1,7 Hz), 58,0, 110,1 (d, J = 8,1 Hz), 110,8 (d, J = 23,9 Hz), 113,9 (d, J = 23,5 Hz), 115,4 (d, J = 22,2 Hz), 117,6 (d, J = 7,7 Hz), 134,4 (d, J = 7,7 Hz), 137,4 (d, J = 1,7 Hz), 147,9 (d, J = 2,1 Hz), 157,0 (d, J = 238,8 Hz), 159,1 (d, J = 240,1 Hz), 182,9 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₉F₂N₃O (413,52)

Vypočteno: C 69,71, H 7,07, N 10,16 %.

Naměřeno: C 69,90, H 6,96, N 10,20 %.

Příklad 112

3-{4-[4-(3,5-dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3,5-dichlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 219-220 °C.

IR (KBr): 3205, 2396, 1722 (C=O), 798 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,81-0,77 (1H, m), 0,98-0,93 (1H, m), 1,80-1,61 (6H, m), 2,97-2,94 (4H, m), 3,27 (2H, t, J = 12,4 Hz), 3,46-3,38 (2H, m), 3,91 (2H, d, J = 13,2 Hz), 6,87 (1H, td, J = 0,5, 7,7 Hz), 6,94 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,00 (1H, dt, J = 1,0, 7,6 Hz), 7,03 (2H, d, J = 1,7

Hz), 7,18 (1H, dt, $J = 1,4, 7,7$ Hz), 7,21 (1H, td, $J = 0,6, 7,3$ Hz), 10,46 (1H, s), 11,33 (1H, sz) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 125,6 MHz): 8,6, 21,4, 23,2, 30,3, 36,6, 44,5, 50,1, 53,1, 55,0, 109,4, 113,8, 118,3, 121,7, 123,2, 127,7, 132,1, 134,9, 142,7, 151,4, 180,7 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (482,89)

Vypočteno: C 59,70, H 6,26, Cl 22,03, N 8,70 %.

Naměřeno: C 59,02, H 6,20, Cl 21,92, N 8,69 %.

Příklad 113

3-Ethyl-3-{4-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 146-149 °C.

IR (KBr): 3170, 1715 (C=O), 1162 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 0,50 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,86-0,77 (1H, m), 1,00-0,94 (1H, m), 1,37-1,24 (2H, m), 1,76-1,68 (4H, m), 2,20-2,10 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 (4H, sz), 2,99 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,90 (2H, dd, $J = 4,6, 9,3$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,02 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 10,24 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 125,3 MHz): 8,6, 21,0, 22,0, 26,5, 30,6, 37,1, 49,1, 52,8, 53,4, 57,6, 108,9, 115,3 (d, $J = 22,0$ Hz), 117,0 (d, $J = 7,3$ Hz), 123,7, 127,9, 130,3, 132,5, 140,2, 148,1 (d, $J = 2,0$ Hz), 156,1 (d, $J = 235,8$ Hz), 181,0 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}$ (409,55)

Vypočteno: C 73,32, H 7,88, N 10,26 %.

Naměřeno: C 73,10, H 7,81, N 10,12 %.

Příklad 114

3-{4-[4-(3,5-dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3,5-dichlorfenyl)-piperazinu.

Teplota tání: 122-124 °C.

IR (KBr): 1719 (C=O), 986, 968, 822 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,81-0,77 (1H, m), 1,18-0,95 (1H, m), 1,34-1,27 (2H, m), 1,80-1,69 (4H, m), 2,18-2,13 (2H, m), 2,35 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 4,4, 8,4 Hz), 6,83 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,89 (2H, d, J = 1,7 Hz), 6,98 (1H, ddd, J = 2,7, 8,4, 9,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,7, 8,4 Hz), 10,37 ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 125,6 MHz): 8,5, 21,9, 26,4, 30,4, 36,9, 47,3, 52,4, 54,1 (d, J = 1,5 Hz), 57,4, 109,8 (d, J = 8,3 Hz), 111,1 (d, J = 23,9 Hz), 113,0, 113,8 (d, J = 23,4 Hz), 117,0, 134,5 (d, J = 7,8 Hz), 134,7, 138,8 (d, J = 1,5 Hz), 152,8, 158,3 (d, J = 236,3 Hz), 180,9 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₈Cl₂FN₃O (464,41)

Vypočteno: C 62,07, H 6,08, Cl 15,27, N 9,05 %.

Naměřeno: C 61,84, H 5,86, Cl 14,97, N 8,94 %.

Příklad 115

3-{4-[4-(3,4-Dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3,4-dichlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 152-155 °C.

IR (KBr): 3058, 1709 (C=O), 823, 794 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,50 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,82-0,76 (1H, m), 0,99-0,92 (1H, m), 1,35-1,24 (2H, m), 2,00-1,67 (4H, m), 2,19-2,11 (2H, m), 2,36 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 4,4, 8,4 Hz),

6,89 (1H, dd, $J = 2,9, 9,0$ Hz), 6,98 (1H, ddd, $J = 2,7, 8,4, 9,6$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,36 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 125,6 MHz): 8,5, 21,9, 26,4, 30,4, 36,9, 47,6, 52,4, 54,1, 57,4, 109,8 (d, $J = 8,3$ Hz), 111,2 (d, $J = 24,4$ Hz), 113,8 (d, $J = 23,4$ Hz), 115,3, 116,2, 119,6, 130,6, 131,6, 134,5 (d, $J = 8,3$ Hz), 138,8, 150,9, 158,3 (d, $J = 236,3$ Hz), 180,9 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$ (464,41)

Vypočteno: C 62,07, H 6,08, Cl 15,27, N 9,05 %.

Naměřeno: C 61,67, H 6,00, Cl 15,16, N 8,95 %.

Příklad 116

3-Ethyl-5-fluor-3-[4-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-butyl]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-fenylpiperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 125-130 °C.

IR (KBr): 3032, 1710 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 0,51 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 0,86-0,76 (1H, m), 1,04-0,94 (1H, m), 1,40-1,25 (2H, m), 1,80-1,69 (4H, m), 2,19-2,14 (2H, m), 2,39 (4H, s), 3,05 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 6,76 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,99 (1H, dt, $J = 2,7, 9,0$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 2,6, 8,4$ Hz), 7,19 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 10,39 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 125,6 MHz): 8,5, 22,0, 26,4, 30,4, 36,9, 48,3, 52,8, 54,1 (d, $J = 2,0$ Hz), 57,5, 109,8 (d, $J = 8,3$ Hz), 111,1 (d, $J = 23,9$ Hz), 113,8 (d, $J = 23,0$ Hz), 115,4, 118,9, 129,0, 134,5 (d, $J = 7,8$ Hz), 138,8 (d, $J = 1,5$ Hz), 151,2, 158,3 (d, $J = 236,3$ Hz), 180,9 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}$ (395,52)

Vypočteno: C 72,88, H 7,65, N 10,62 %.

Naměřeno: C 71,88, H 7,71, N 10,71 %.

Příklad 117

3-{4-[4-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3-chlor-4-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 94-96 °C.

IR (KBr): 3422, 3159, 2877, 1715, 1504 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 500 MHz): 0,60 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,08-0,91 (2H, m), 1,93-1,69 (6H, m), 3,03-2,85 (4H, m), 3,5 (6H, sz), 7,07-6,70 (6H, m) 9,5 (1H, s), 12,2 (1H, sz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 125,6 MHz): 8,4, 21,7, 23,4, 31,1, 36,6, 47,2, 51,7, 53,4, 56,9, 98,7 (d, J = 26,9 Hz), 108,6 (d, J = 22,5 Hz), 117,1, 119,8, 121,3 (d, J = 18,5 Hz), 123,7 (d, J = 9,8 Hz), 127,0 (d, J = 2,9 Hz), 142,9 (d, J = 10,3 Hz), 146,5 (d, J = 2,9 Hz), 152,4, 154,4, 161,6, 163,5, 182,1 ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₉Cl₂F₂N₃O (484,42)

Vypočteno: C 59,51, H 6,03, Cl 14,64, N 8,67 %.

Naměřeno: C 58,84, H 6,15, Cl 14,26, N 8,57 %.

Příklad 118

3-Ethyl-6-fluor-3-{4-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 198-202 °C.

IR (KBr): 2454, 1715 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,96-0,79 (2H, m), 1,75-1,65 (6H, m), 3,44-2,93 (10H, m), 7,28-6,67 (7H, m), 10,6 (1H, s), 11,1 (1H, sz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₃₀ClF₂N₃O (449,98)

Vypočteno: C 64,06, H 6,72, Cl 7,88, N 9,34 %.

Naměřeno: C 63,63, H 6,87, Cl 7,50, N 8,94 %.

Příklad 119

7-Chlor-3-ethyl-5-fluor-3-{4-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 7-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 161-162 °C.

IR (KBr): 2956, 2786, 1721 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0,52 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,99-0,75 (2H, m), 1,33-1,27 (2H, m), 1,86-1,68 (4H, m), 2,20-2,14 (2H, m), 2,41-2,36 (4H, m), 3,01-2,97 (4H, m), 7,07-6,87 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,9 (1H, sz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₈ClF₂N₃O (447,96)

Vypočteno: C 64,35, H 6,30, Cl 7,91, N 9,38 %.

Naměřeno: C 64,22, H 6,40, Cl 8,06, N 9,09 %.

Příklad 120

7-Chlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 7-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 117-119 °C.

IR (KBr): 3428, 1719 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,52 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,96-0,80 (2H, m), 1,86-1,64 (6H, m), 3,04-2,96 (2H, m), 3,20-3,15 (2H, m), 3,77-3,75 (2H, m), 3,91 (4H, m), 7,30-6,99 (6H, m), 10,9 (1H, s), 11,3 (1H, sz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₉Cl₃FN₃O (500,88)

Vypočteno: C 57,55, H 5,84, Cl 21,23, N 8,39 %.

Naměřeno: C 56,31, H 5,94, Cl 21,81, N 8,06 %.

Příklad 121

5-Chlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 186-188 °C.

IR (KBr): 3286, 2934, 1715 (C=O), 1694 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0,64 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,11-0,91 (2H, m), 1,43-1,37 (2H, m), 1,98-1,71 (4H, m), 2,28-2,21 (2H, m), 2,52-2,47 (4H, m), 3,13-3,08 (4H, m), 6,86-6,77 (3H, m), 7,27-7,09 (4H, m), 8,9 (1H, sz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₉Cl₂N₃O (446,42)

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

Naměřeno: C 64,86, H 6,59, Cl 15,59, N 9,39 %.

Příklad 122

5-Chlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 5-chlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-6-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 194-197 °C.

IR (KBr): 3283, 2934, 1717 (C=O), 1692 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,50 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,95-0,78 (2H, m), 1,33-1,26 (2H, m), 1,82-1,66 (4H, m), 2,19-2,14 (2H, m), 2,38 (4H, s), 3,05 (4H, s), 6,92-6,84 (3H, m), 7,21 (2H, m), 7,47 (1H, m), 10,6 (1H, s) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₈Cl₂FN₃O (464,41)

Vypočteno: C 62,07, H 6,08, Cl 15,27, N 9,05 %.

Naměřeno: C 61,94, H 6,24, Cl 14,62, N 8,64 %

Příklad 123

3-{5-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(5-chlorpentyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozí látky.

Teplota tání: 142-143 °C.

IR (KBr): 2939, 1700 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,50 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,97-0,78 (2H, m), 1,14 (2H, m), 1,30 (2H, m), 1,70 (4H, m), 2,16 (2H, m), 2,39 (4H, m), 3,06 (4H, m), 7,22-6,82 (8H, m), 10,3 (1H, s) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₅H₃₂ClN₃O (426,01)

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

Naměřeno: C 70,23, H 7,50, Cl 8,13, N 9,99 %.

Příklad 124

5,7-Dichlor-3-{4-[4-(3,4-dichlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5,7-dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(3,4-dichlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 164-165 °C.

IR (KBr): 2969, 1734 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98-0,78 (2H, m), 1,36-1,26 (2H, m), 1,84-1,70 (4H, m), 2,20-2,14 (2H, m), 2,36 (4H, sz), 3,10 (4H, m), 6,88 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,38-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, s), 11,0 (1H, s) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₇Cl₄N₃O (515,31)

Vypočteno: C 55,94, H 5,28, Cl 27,52, N 8,15 %.

Naměřeno: C 56,35, H 5,18, Cl 27,12, N 8,10 %.

Příklad 125

5,7-Dichlor-3-{5-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5,7-dichlor-3-(5-chlorpentyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 145-148 °C.

IR (KBr): 2963, 1723 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0,51 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,98-0,77 (2H, m), 1,15 (2H, m), 1,32 (2H, m), 1,85-1,68 (4H, m), 2,17 (2H, m), 2,40 (4H, sz), 3,06 (4H, sz), 6,92 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,38 (2H, m), 10,99 (1H, s) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₅H₃₀Cl₃N₃O (494,90)

Vypočteno: C 60,68, H 6,11, Cl 21,49, N 8,49 %.

Naměřeno: C 60,59, H 6,20, Cl 21,14, N 8,51 %.

Příklad 126

3-{4-[4-(2-chlor-4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(2-chlor-4-fluorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 125-126 °C.

IR (KBr): 3168, 2877, 1713 (C=O), 1507 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, TMS, 500 MHz): 0,63 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,93-0,88 (1H, m), 1,13-1,09 (1H, m), 1,46-1,35 (2H, m), 1,81-1,75 (2H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 2,25-2,21 (2H, m), 2,48 (4H, sz), 3,05 (4H, sz), 6,71 (1H, m), 6,86 (1H, m), 6,92 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,11 (1H, m), 7,20 (1H, m), 9,02 (1H, s) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu C₂₄H₂₉ClFN₃O (429,97)

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

Naměřeno: C 67,47, H 6,85, Cl 8,17, N 9,58 %.

Příklad 127

3-Ethyl-3-{4-[4-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-monohydrochlorid

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 2 z 3-(4-chlorbutyl)-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-fluor-2-methylfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 103-107 °C.

IR (KBr): 3424, 1499, 1321 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 0,49 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,83-0,75 (1H, m), 0,98-0,91 (1H, m), 1,79-1,59 (6H, m), 2,22 (3H, s), 3,05 (6H, sz), 3,35 (4H, sz), 6,84 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,02 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,19 (1H, m), 10,4 (1H, s), 11,1 (1H, sz) ppm.

Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}$ (446,01)

Vypočteno: C 67,33, H 7,46, Cl 7,95, N 9,42 %.

Naměřeno: C 66,31, H 7,68, Cl 7,72, N 9,15 %.

Příklad 128

5,7-Dichlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on

Požadovaná sloučenina byla připravena podle metody H použitím způsobu zpracování 1 z 5,7-dichlor-3-(4-chlorbutyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu a 1-(4-chlorfenyl)-piperazinu jako výchozích látek.

Teplota tání: 168-170 °C.

IR (KBr): 296, 1731 (C=O), 1497 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 0,85-0,78 (1H, m), 0,99-0,91 (1H, m), 1,27 (3H, s), 1,33 (2H, m), 1,85-1,71 (2H, m), 2,22-2,13 (2H, m), 2,38 (4H, sz) 3,05 (4H, sz), 6,90 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,40 (2H, m), 10,96 (1H, s) ppm.

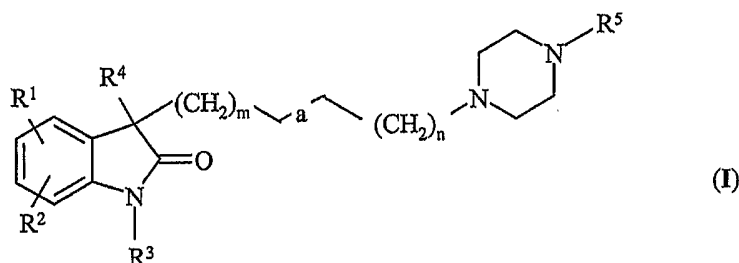
Elementární analýza pro sloučeninu $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (466,84)

Vypočteno: C 59,18, H 5,61, Cl 22,78, N 9,00 %.

Naměřeno: C 58,97, H 5,77, Cl 22,65, N 8,74 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3,3-Dialkylové deriváty indol-2-onu obecného vzorce (I),



kde

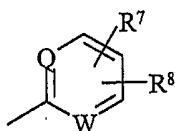
R^1 znamená vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidorskupinu;

R^2 reprezentuje vodík nebo halogen;

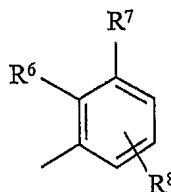
R^3 znamená vodík, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku případně nesoucí arylový substituent nebo aryl případně nesoucí jeden nebo dva halogenové substituenty;

R^4 znamená alkyl mající 1-7 atomů uhlíku;

R^5 reprezentuje skupinu obecného vzorce (IIa) nebo (IIb),



(II a)



(II b)

kde každé Q a W reprezentuje dusík nebo CH;

každý R^6 , R^7 a R^8 znamená vodík, halogen, trifluormethyl, alkyl nebo alkoxy skupinu mající 1-7 atomů uhlíku, nebo

R^6 a R^7 společně reprezentují ethylendioxy skupinu;

m je 0, 1, nebo 2;

a je jednoduchá, dvojná nebo trojná vazba;

n je 0, 1 nebo 2;

s výhradou spočívající v tom, že v případě, kdy m je 0, pak n je jiné než 0;

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyslinou.

2. 3,3-Dialkylové deriváty indol-2-onu obecného vzorce (I), kde

R^1 znamená vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidoskupinu;

R^2 reprezentuje vodík nebo halogen;

R^3 je vodík,

R^4 znamená ethyl nebo 2-methyl-propyl;

R^5 je skupina obecného vzorce (IIa) nebo (IIb), kde Q je dusík a W je CH;

každý R^6 , R^7 a R^8 znamená vodík, halogen nebo alkoxykupinu mající 1-7 atomů uhlíku, nebo

R^6 a R^7 společně reprezentují ethylendioxykupinu;

m je 0 nebo 1;

a je jednoduchá vazba;

n je 1;

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

3. Sloučenina podle nároku 1 vybraná z:

5-chlor-3-{3-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu,

3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu,

5,7-dichlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu,

3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu,

3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu,

3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on-5-sulfonamidu,

3-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu,

3-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-izobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu,

3-Ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

4. 5-Chlor-3-{3-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

5. 3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

6. 5,7-Dichlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

7. 3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

8. 3-{4-[4-(4-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

9. 3-{4-[4-(3-Chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-5-sulfonamid a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

10. 3-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

11. 3-{4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-izobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

12. 3-Ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

13. Farmaceutické kompozice, vyznačující se tím, že zahrnují jako aktivní složku alespoň sloučeninu obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou společně s jedním nebo více standardními nosiči nebo pomocnými látkami.

14. Farmaceutické kompozice podle nároku 13, vyznačující se tím, že jsou vhodné pro léčení nebo profylaxi poruch centrálního nervového systému, zejména deprese, schizofrenie, poruch nálady, sociální fobie, mánie, úbytku mentálních funkcí, mrtvice, demence, destrukci buněk v určitých částech centrálního nervového systému, Alzheimerovy nemoci, stresové poruchy, gastrointestinálních onemocnění, kardiovaskulárních nemocí, renální insuficience, šelestu v uších nebo poškození sluchu.

15. Farmaceutické kompozice podle nároku 13 nebo 14, vyznačující se tím, že zahrnují jako aktivní složku

5-chlor-3-{3-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on, 3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on, 5,7-dichlor-3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on,

3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on,

3-{4-[4-(4-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-5-fluor-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on, 3-{4-[4-(3-chlorfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on-5-sulfonamid,

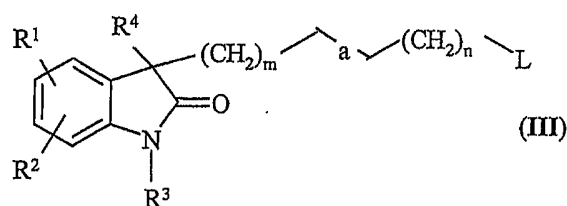
3-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-ethyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on,

3-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3-izobutyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on,

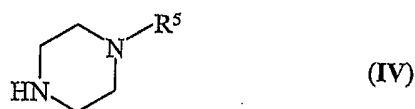
3-ethyl-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli v příměsi s jedním nebo více standardními nosiči nebo pomocnými látkami.

16. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce (III),

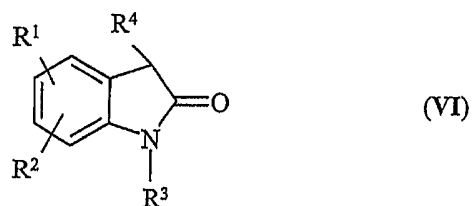


kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n a a mají shora definovaný význam a L je odstupující skupina, s piperazinovým derivátem obecného vzorce (IV)

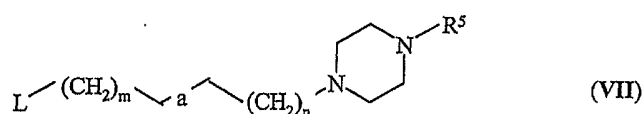


kde R^5 má shora definovaný význam,
v přítomnosti činidla poutajícího kyselinu; nebo

(b) reakci sloučeniny obecného vzorce (VI),

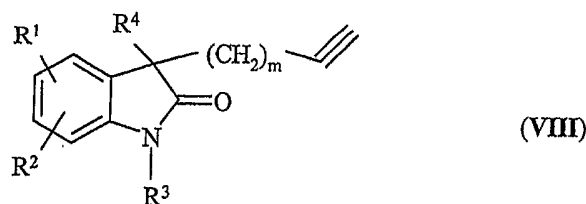


kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora definovaný význam, se sloučeninou obecného vzorce (VII),



kde m , n a a mají shora definovaný význam, a reprezentuje jednoduchou, dvojnou nebo trojnou vazbu a L je odstupující skupina, v přítomnosti silné báze; nebo

(c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), kde n je 1 a a znamená trojnou vazbu, reakci sloučeniny obecného vzorce (VIII)



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a m mají shora definovaný význam, s formaldehydem, případně konvertování takto připravené sloučeniny obecného vzorce (III), kde L znamená hydroxyskupinu, na sloučeninu obecného vzorce (III), kde L je atom halogenu nebo arylsulfonyloxyskupina nebo alkylsulfonyloxyskupina, a reakci takto připravené sloučeniny obecného vzorce (III), kde a je trojná vazba a n je 1, se sloučeninou obecného vzorce (IV) v přítomnosti silné báze; nebo

(d) pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, podrobení odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), kde a znamená trojnou vazbu, redukci; nebo

(e) pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m a n mají shora definovaný význam a a reprezentuje jednoduchou vazbu, podrobení odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), kde a znamená dvojnou nebo trojnou vazbu, redukci,

a, pokud je třeba, halogenaci produktu obsahujícího vodík v poloze R^2 , nebo uvolnění volné báze ze své soli nebo její konvertování na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou.

17. Použití sloučenin obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1-12 pro výrobu léčiva.

18. Způsob výroby farmaceutického prostředku vhodného pro léčení nebo profylaxi poruch centrálního nervového systému, zejména deprese, úzkosti, schizofrenie, poruch nálady, sociální fobie, mánie, úbytku mentálních funkcí, mrtvice, demence, Alzheimerovy nemoci, stresové poruchy, gastrointestinálních onemocnění, kardiovaskulárních nemocí, renální insuficience, šelestu v uších nebo poškození sluchu, vyznačující se tím, že zahrnuje smíchání alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou společně s nosičem a případně další pomocnou látkou a uvedení směsi do galenické formy.

19. Způsob léčení nebo profylaxe poruch centrálního nervového systému, zejména deprese, úzkosti, schizofrenie, poruch nálady, sociální fobie, mánie, úbytku mentálních funkcí, mrtvice, smrti buněk v určitých částech centrálního nervového systému, Alzheimerovy nemoci, stresové poruchy, gastrointestinálních onemocnění, kardiovaskulárních nemocí, renální insuficience, šelestu v uších nebo poškození sluchu, vyznačující se tím, že zahrnuje podání pacientovi při potřebě takového léčení účinného množství farmaceutické kompozice obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou.

20. Sloučeniny obecného vzorce (III), kde

R^1 reprezentuje vodík, halogen, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku nebo sulfonamidorskupinu;

R^2 je vodík nebo halogen;

R^3 znamená vodík, alkyl mající 1-7 atomů uhlíku případně nesoucí arylový substituent nebo aryl případně nesoucí jeden nebo dva halogenové substituenty;

R^4 znamená alkyl mající 1-7 atomů uhlíku;

L je odstupující skupina,

m a n je 0,1 nebo 2,

a je jednoduchá, dvojná nebo trojná vazba,
a jejich adiční soli s kyselinou.

21. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (III), kde substituenty mají shora definovaný význam, vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (V) se sloučeninou obecného vzorce (VI) v přítomnosti silné báze.