

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.01.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.01.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/226583**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/00223**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/40554**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2444

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04 A 61 P 25/00

C 07 D 403/08 A 61 P 25/24

C 07 D 401/08

C 07 D 403/14

C 07 D 401/14

C 07 D 405/14

A 61 K 31/496

A 61 K 31/4523

//(C 07 D 403/08, C 07 D 241:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

**AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION,
Madison, NJ, US;**

(72) Původce:

**Mewshaw Richard Eric, King of Prussia, PA, US;
Zhou Ping, Plainsboro, NJ, US;
Zhou Dahui, East Brunswick, NJ, US;
Meagher Kristin Lynne, Highstown, NJ, US;
Asselin Magda, Mahwah, NJ, US;
Evrard Deborah Ann, Hamilton Square, NJ, US;
Gilbert Adam Matthew, Congers, NY, US;**

(74) Zástupce:

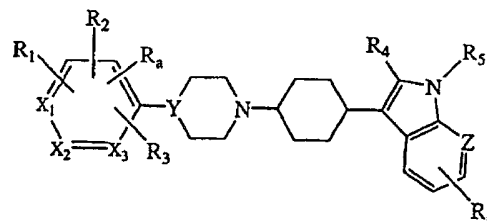
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Arylpiperazinylcyklohexylindolové deriváty pro
léčbu deprese**

(57) Anotace:

Sloučeniny podle řešení jsou užitečné pro léčbu neurologických chorob ovlivněných serotoninem. Sloučeniny mají obecný vzorec I, kde R_a , R_1 , R_2 a R_3 jsou každé, nezávisle navzájem vodík, nebo substituent vybraný z halogenu, CF_3 , alkylu, alkoxy, $MeSO_2$, amino nebo aminokarbonylu (každý libovolně substituovaný jednou či dvěma skupinami vybranými z alkylu a benzylu), karboxy nebo alkoxykarbonyl; nebo dvě sousední R_a a R_{1-4} spolu mohou tvořit 5-7 členný karbocyklický nebo heterocyklický kruh, který je případně substituován výše definovaným substituentem; R_4 je vodík, halogen nebo alkyl; R_5 je vodík, alkyl, arylalkyl nebo aryl; R_6 je vodík, halogen, CF_3 , CN, karbamid, alkoxy nebo benzyloxy; X_1 , X_2 a X_3 jsou každý uhlík nebo jeden z X_1 , X_2 nebo X_3 může být dusík; Y je CH nebo dusík; a Z je uhlík nebo dusík; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.



(I)

Arylpiperazinylycyklohexylindolové deriváty pro léčbu deprese

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin, které jsou užitečné pro léčbu nemocí způsobených neurologickými systémy ovlivněnými serotoninem, jako je deprese a úzkost. Konkrétněji se předkládaný vynález týká arylpiperazinylycyklohexylových derivátů, použitelných pro léčbu takových chorob.

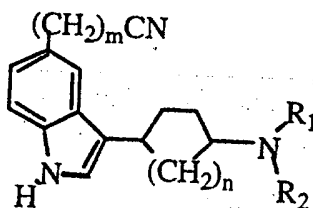
Dosavadní stav techniky

Farmaceutika, která zvyšují neurotransmisi serotoninu (5-HT) jsou použitelná pro léčení řady psychiatrických chorob, včetně deprese a úzkosti. První generace neselektivních léčiv ovlivňujících serotonin působila přes řadu fyziologických způsobů, které byly příčinou řady nežádoucích vedlejších účinků. Dříve popsaná léčiva, selektivní serotoninové reabsorpční inhibitory (SSRI) působí především inhibicí 5-HT, který se uvolňuje v synapsích, kde je aktivně odstraněn ze synaptických štěrbin přes presynaptický serotoninový transportní nosič. Jelikož SSRI vyžadují několik týdnů než projeví svůj plný terapeutický účinek, tento mechanismus blokády nemůže zcela objasnit jejich terapeutickou účinnost. Předpokládá se, že tato dvoutýdenní indukční perioda, ke které dochází před plným antidepresivním účinkem je způsobena 5-HT_{1A} autoreceptory, které potlačují povzbuzující aktivitu neuronů 5-HT, což se projeví ve snížení terapeutického účinku. Studie předpokládají, že po několika týdnech po podání SSRI dojde k desensitizaci autoreceptorů 5-HT, umožňujících plný antidepresivní účinek u většiny pacientů. (Viz například Le Poul a kol., Arch. Pharmacol., 352:141 (1995)). Má se proto za to, že potlačením této negativní vazby použitím antagonistů 5-HT_{1A} by potenciálně zvýšilo a urychlilo klinickou

antidepresivní odezvu. Nedávné studie, které provedl Artigas a kol., Trends Neurosci., 19: 378-383 (1996) naznačují, že kombinace aktivity 5-HT_{1A} a inhibice absorpce 5-HT pomocí jednoho léčiva může být dosaženo účinnějšího a rychle působícího účinku.

Předkládaný vynález se týká nové třídy molekul, které mají schopnost působit na autoreceptory 5-HT_{1A} a zároveň s přenašečem 5-HT. Takové sloučeniny jsou potenciálně užitečné k léčbě deprese a ostatních serotoninových chorob.

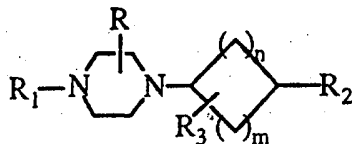
US patent č. 5 468 767 uvádí řadu substituovaných indolů následujícího obecného vzorce pro léčbu chorob spojených s dysfunkcí v serotonergní neurotransmisi, včetně deprese



kde;

R₁ je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a R₂ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo (CH₂)_pAr.

WO 94/15928 popisuje řadu piperazinových derivátů následujícího obecného vzorce pro léčbu chorob CNS, včetně deprese.



kde:

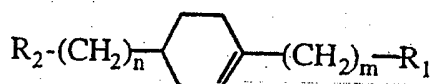
R je vodík nebo alkyl;

R₁ a R₂ jsou každý mono- nebo bicyklický aryl nebo heteroaryl;

R₃ je vodík, alkyl nebo spirocykloalkylová skupina; a

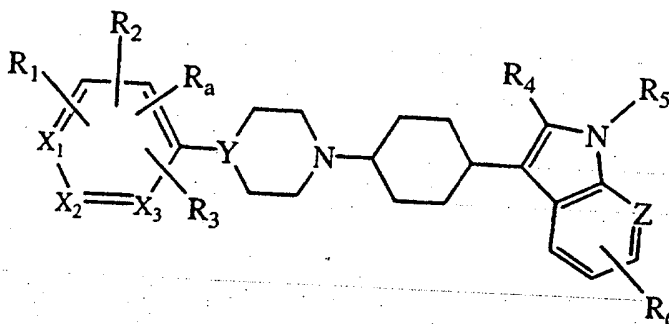
n je 1 nebo 2 a m je 1 až 3.

WO 93/10092 popisuje řadu cyklohexenů následujícího vzorce pro léčbu dopaminergních chorob.



Podstata vynálezu

Sloučeniny tohoto vynálezu jsou deriváty arylpiperazinylycyklohexylindolu reprezentované obecným vzorcem I:



kde:

R_a, R₁, R₂ a R₃ jsou každé, nezávisle navzájem, vodík, nebo substituent vybraný z halogenu, CF₃, alkylu, alkoxy, MeSO₂, amino nebo aminokarbonylu (každý libovolně substituovaný jednou či dvěma skupinami vybranými z alkylu a benzylu) karboxy, nebo alkoxykarbonyl; nebo dvě sousední R_a a R₁₋₄ spolu mohou tvořit 5-7 členný karbocyklický nebo heterocyklický kruh, který je případně substituován výše definovaným substituentem;

R₄ je vodík, halogen nebo alkyl;
R₅ je vodík, alkyl, arylalkyl nebo aryl;
R₆ je vodík, halogen, CF₃, CN, karbamid, alkoxy nebo benzyloxy;
X₁, X₂ a X₃ jsou každý uhlík nebo jeden z X₁, X₂ nebo X₃ může být dusík;
Y je CH nebo dusík; a
Z je uhlík nebo dusík; nebo
jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodně sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny reprezentované obecným vzorcem I, kde R_a, R₁, R₂ a R₃ jsou každé, nezávisle navzájem, vodík, halogen, alkyl, alkoxy nebo spolu tvoří 5-7 členný karbocyklický či heterocyklický kruh;

R₄ je vodík nebo halogen; a/nebo
R₅ je vodík, alkyl nebo alkylaryl; a/nebo
R₆ je vodík, halogen, CN nebo alkoxy; a/nebo
X₁, X₂, X₃, Y a Z jsou každé uhlík; nebo
jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodněji jsou sloučeniny současného vynálezu vybrané z následujících:

3-[cis-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;
3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;
4-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;
4-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;
5-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;
5-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;

6-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;

6-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;

5-Brom-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Brom-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;

5-Chlor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Chlor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;

3-{4-[(1,4-cis)-4-(1H-indol-4-yl)-piperazinyl-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril;

3-{4-[(1,4-trans)-4-(1H-Indol-4-yl)-piperazinyl-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril;

5-Methoxy-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;

5-Methoxy-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1H-indol;

3-[cis-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-2-methyl-1H-indol;

3-[trans-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-2-methyl-1H-indol;

3-{(1,4-cis)-4-[4-1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

6-Fluor-1-methyl-3-{cis-4-[4-(1-methyl-1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl}-1H-indol;

3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;

1-Ethyl-3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-propyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-propyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-izopropyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-izopropyl-1H-indol-5-karbonitril;

1-Benzyl-3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

1-Benzyl-3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

1-Methyl-3-((1,4-cis)-4-[4-(1-methyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

5-Fluor-3-((cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

5-Fluor-3-((1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

5-Fluor-3-((1,4-trans)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

5-Methoxy-3-((1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazinyl-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

5-Methoxy-3-((1,4-trans)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-pyrololo[2,3-b]piperidin;

5-Fluor-3-((cis)-4-[4-(5-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

5-Fluor-3-((trans)-4-[4-(5-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-4-fluor-1H-indol;

3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-4-fluor-1H-indol;
3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-5-fluor-1H-indol;
3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-5-fluor-1H-indol;
3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-6-fluor-1H-indol;
3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-6-fluor-1H-indol;
3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-6-fluor-1H-indol;
3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;
3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;
8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin;
8-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin;
8-{4-[(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl]chinolin};
3-[(1,4-cis)-4-(4-Chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
3-[(1,4-trans)-4-(4-Chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
1-Methyl-3-[(1,4-cis)-4-(4-chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
5-Fluor-3-[(1,4-cis)-4-[4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;
5-Fluor-3-[(1,4-trans)-4-[4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;
5-Fluor-3-[(1,4-cis)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Fluor-3-((1,4-trans)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;
3-((1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;
3-((1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;
3-((1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;
3-[(1,4-cis)-4-[4-(Benzofuran-7-yl-piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
3-[(1,4-trans)-4-[4-(Benzofuran-7-yl-piperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
5-Fluor-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-indol;
3-{4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-indol-5-indol-5-karbonitril;
5-Fluor-3-((1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1,3-dihydroindol-2-on;
5-Fluor-3-{cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazinyll]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol;
8-((1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl)-6-methoxychinolin;
8-((1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl)-6-methoxychinolin;
3-((1,4-cis)-4-[4-[6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;
3-((1,4-trans)-4-[4-[6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;
6-Chlor-8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin;
6-Chlor-8-{4-[(1,4-trans)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin;
3-((1,4-cis)-4-[(4-(6-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

3-{(1,4-trans)-4-[(4-(6-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl)-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
5-Chlor-8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-
piperazin-1-yl}chinolin;
3-{(1,4-cis)-4-[(4-(5-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl)-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
5-Fluor-8-{4-[(1,4-cis)-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-
piperazin-1-yl}chinolin;
5-Fluor-8-{4-[(1,4-trans)-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-
cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin;
3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-Methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-Methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
4-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-
-1-yl}-2-trifluormethylchinolin;
4-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-
piperazin-1-yl}-2-trifluormethylchinolin;
3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-Trifluormethylchinolin-4-yl)piperazin-1-
-yl]cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-Trifluormethylchinolin-4-yl)piperazin-
-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;
4-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-
-1-yl}-6-methoxychinolin;
4-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-
piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin;
3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Methoxychinolin-4-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril; a
3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Methoxychinolin-4-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril.

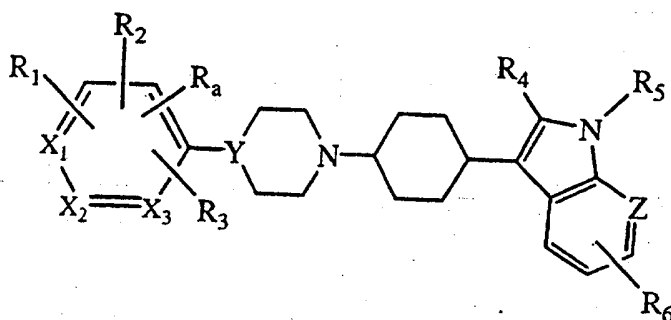
Výraz „alkyl“ a „alkoxy“ jak se zde používá zahrnuje přímý
nebo rozvětvený uhlíkový řetězec obsahující 1 až 6 atomů
uhlíku. Výraz „aryl“ znamená aromatické skupiny o 6 až 12

atomech uhlíku. Výraz „halogen“, znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu. Heterocyklické skupiny mají jeden až tři heteroatomy vybrané z kyslíku, dusíku a síry.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou použít ve formě farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli, mající účinnost volné báze. Takové soli se připraví způsoby, které jsou odborníkovi známe a jsou tvořeny jak s anorganickými tak s organickými kyselinami, například: kyselinou fumarovou, maleinovou, benzoovou, askorbovou, pamoovou, jantarovou, bismethylensalicylovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, octovou, šťavelovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou, mandlovou, skořicovou, citrakonovou, aspartovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, cyklohexylsulfamovou, fosforečnou a dusičnou.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit jakýmkoliv způsobem, který je odborníkovi znám.

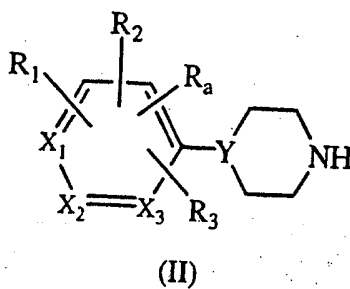
Podle toho předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I:



(I)

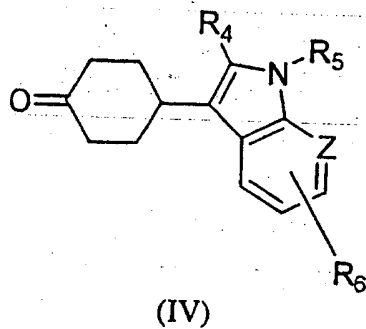
jak je definováno v tomto dokumentu nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, který zahrnuje jeden z následujících způsobů:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce



kde R_a , R_{1-3} , Y a X_{1-3} mají význam uvedený shora,

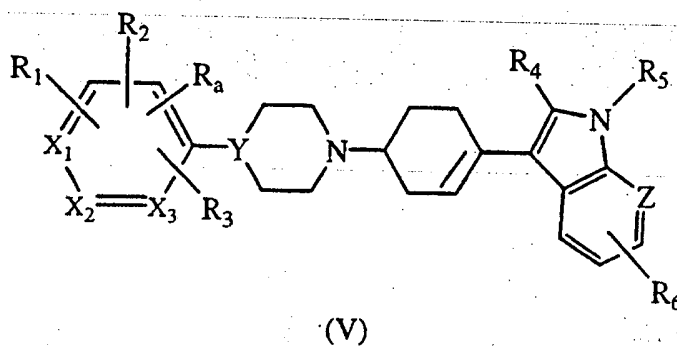
se sloučeninou obecného vzorce IV:



kde Z , R_4 , R_5 a R_6 mají význam uvedený shora;

nebo

b) redukci sloučeniny obecného vzorce :



kde proměnné mají význam uvedený shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I;

nebo

c) okyselení bazické sloučeniny obecného vzorce I s farmaceuticky přijatelnou kyselinou, za vzniku farmaceuticky přijatelné soli;

nebo

d) separaci směsi cis a trans izomerů sloučeniny obecného vzorce I k izolaci jednoho izomeru, v podstatě prostého jiného izomeru

nebo

e) reakci sloučeniny obecného vzorce I mající reakční substituční skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I mající různou substituční skupinu;

f) reakci sloučeniny obecného vzorce I mající reaktivní místo (například NH) za vzniku sloučeniny obecného vzorce i, mající substituční skupinu na místě;

Pokud se týká postupu a), reakce se může provést redukční alkylací, například za použití redukčního činidla, jako je triacetoxyborohydrid sodný ve vhodném rozpouštědle, jako je kyselina octová.

Pokud se týká postupu b) redukce se výhodně provede za použití palladia na uhlíku a vodíku, jak je uvedeno dále.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou izolovat ve formě soli farmaceuticky přijatelné kyseliny, například anorganické nebo organické kyseliny, působením kyselinou jak je uvedeno shora.

Jsou možné geometrické (cis a trans) izomery a takové izomery se mohou separovat standardními technikami, například chromatografií.

Příklady postupu e) zahrnující konverzi substituentů na ostatní substituenty jsou konverze halogenového substituentu na amino R_1 substituent, esterifikaci karboxylové skupiny na ester, hydrolýzu esteru na karboxyskupinu; a aminaci esterové skupiny na amidovou skupinu.

Příklady postupu f) zahrnující substituci na místech jsou alkylace NH místa ve sloučenině obecného vzorce I za získání N-alkylové nebo N-benzylové skupiny.

Výchozí materiály a reakční složky použité při reakci shora jsou známe nebo se mohou připravit metodami známými v oboru ze snadno dostupných materiálů postupy, které jsou pro odborníka zřejmé. V kterémkoliv postupu popsáném shora mohou být reaktivní substituční skupiny nebo místa před reakcí chráněny chránicími skupinami, které mohou být poté odstraněny.

Nicméně, předkládané sloučeniny se mohou výhodně připravit podle kteréhokoliv schématu 1 až 6 uvedeném dále. Meziprodukty popsané dále jsou ve schématech uvedeny v kulatých závorkách. Sloučenina připravená v každém ze schémat 1 až 6 je identifikována s odkazem na vhodný příklad uvedený dále.

Příprava takových sloučenin je znázorněna schématy 1 až 6 dále.

Schéma 1

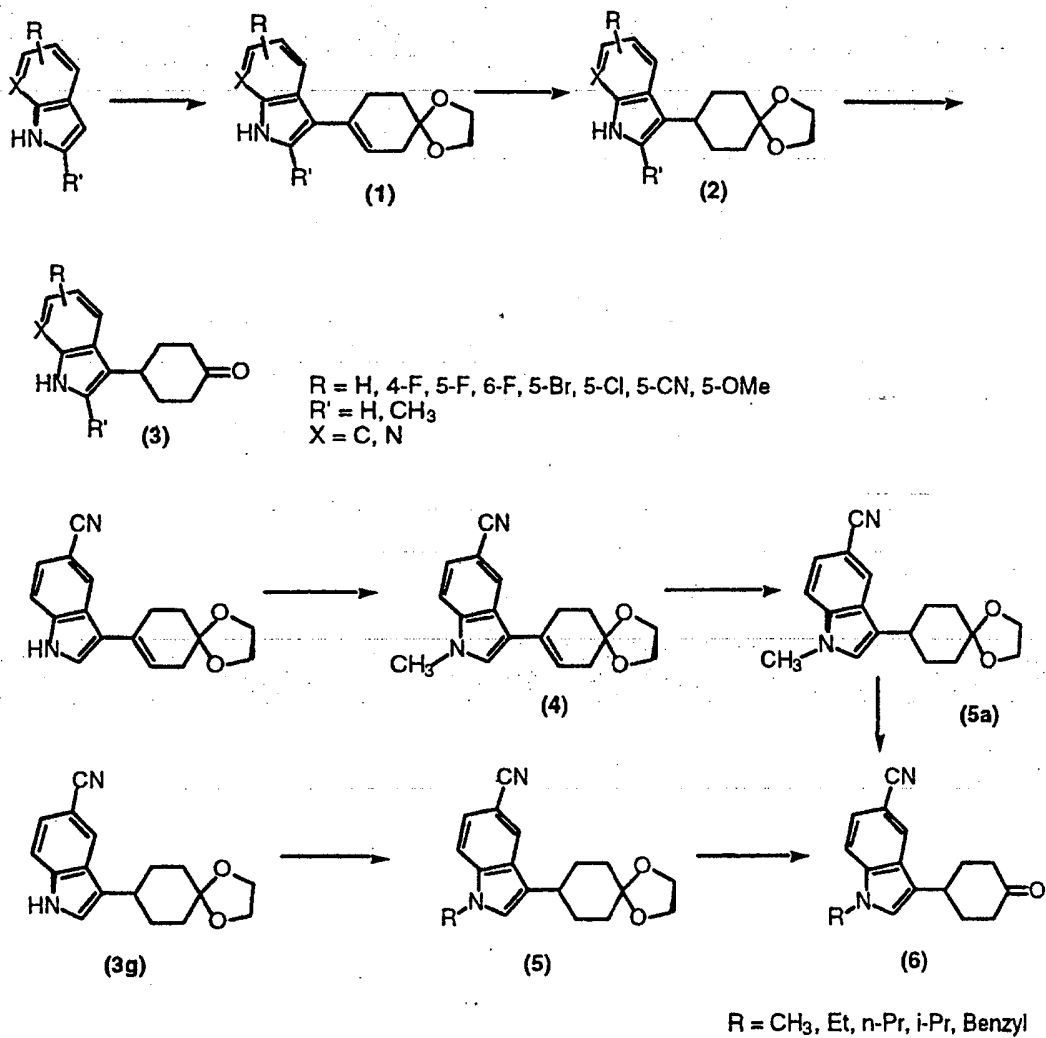


Schéma 2

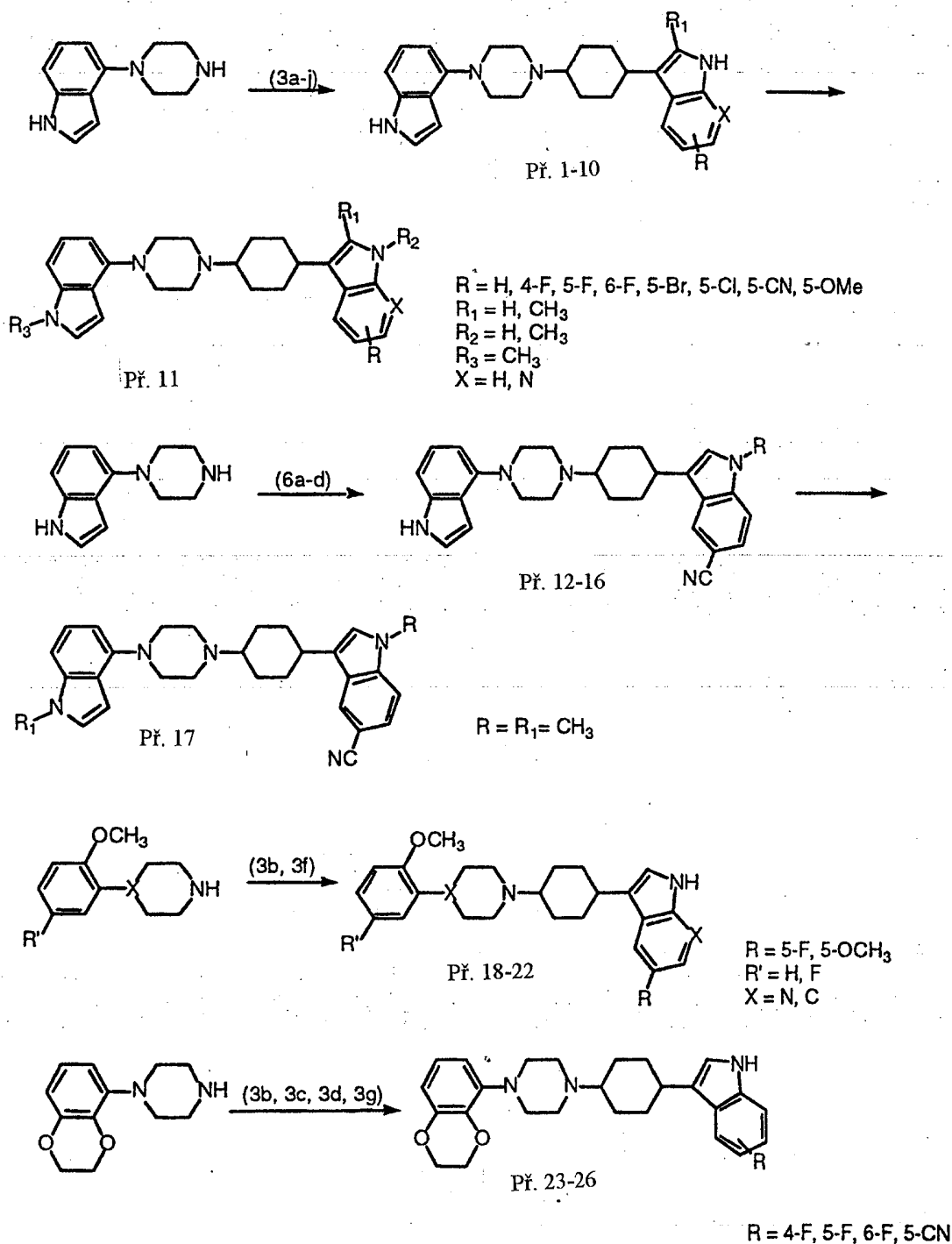
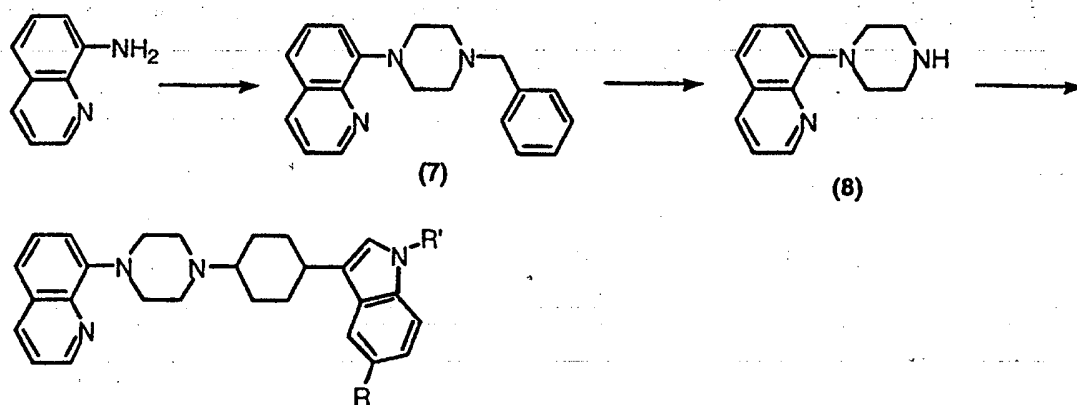


Schéma 3



Př. 27-30

Schéma 4

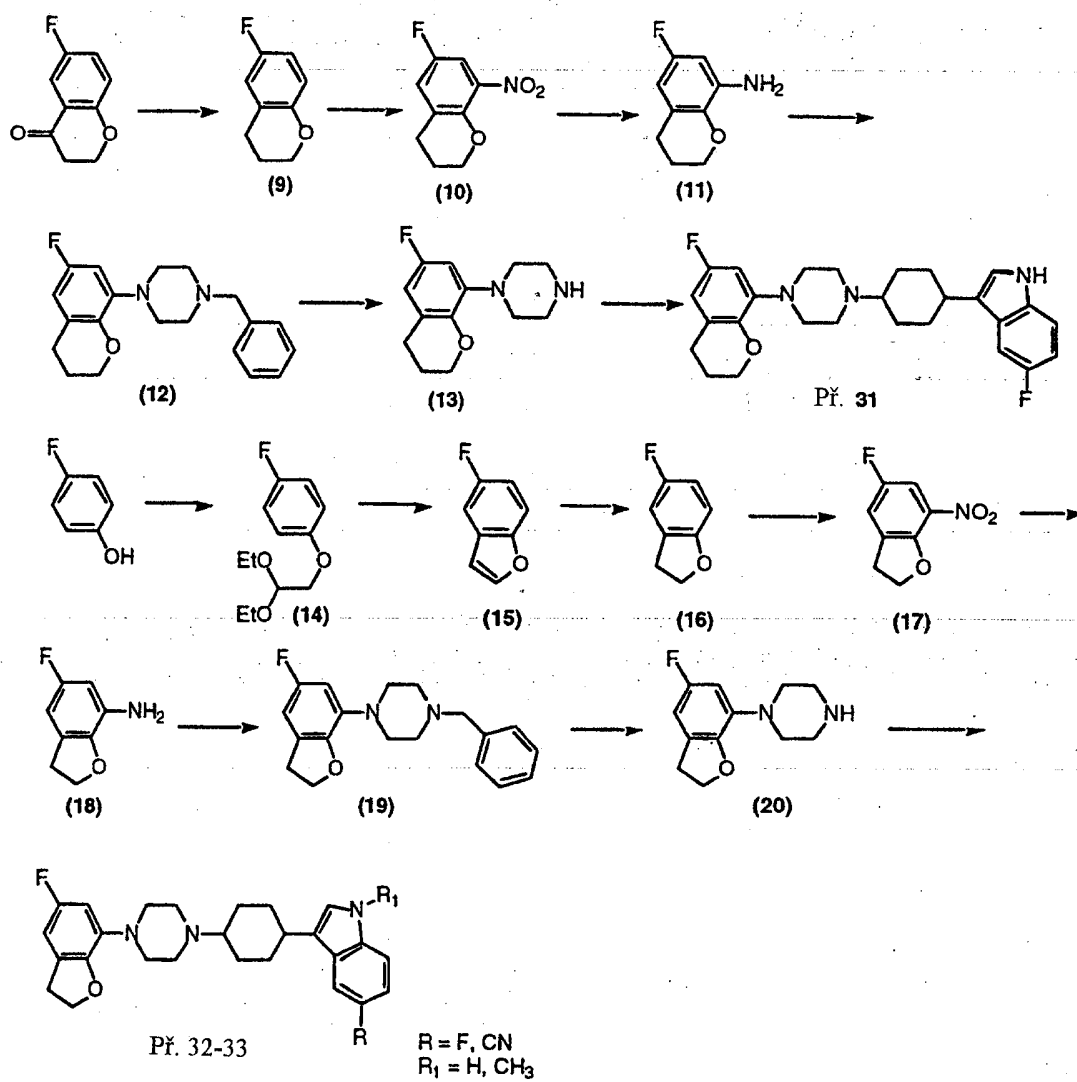


Schéma 5

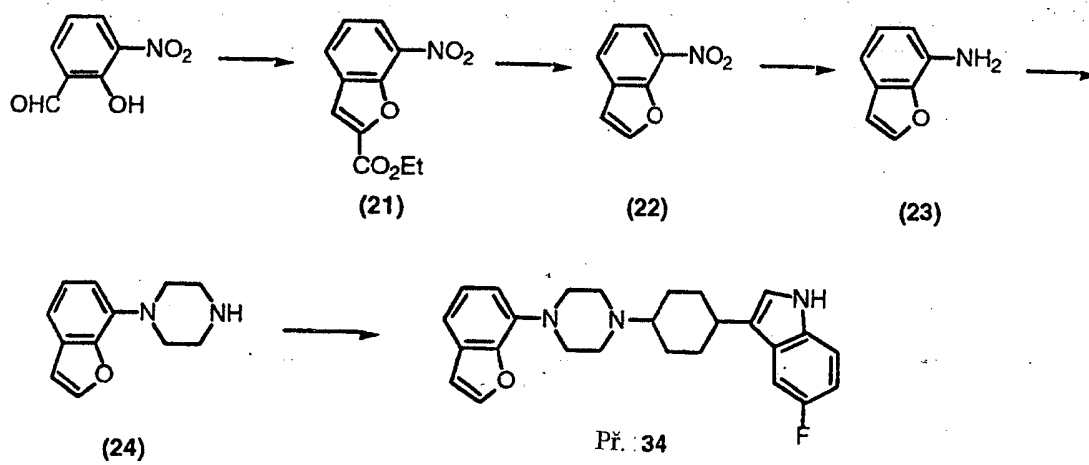


Schéma 6

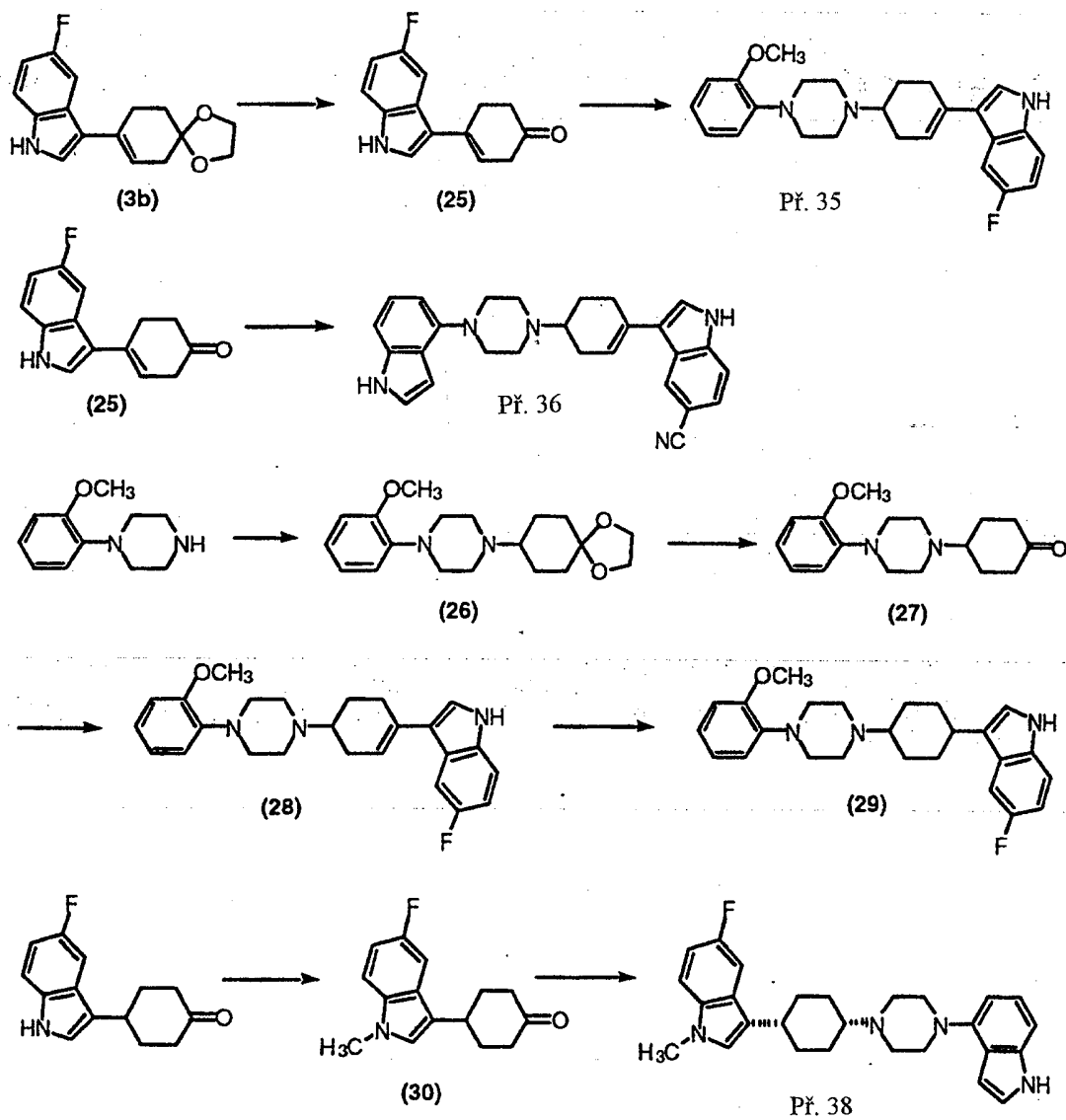
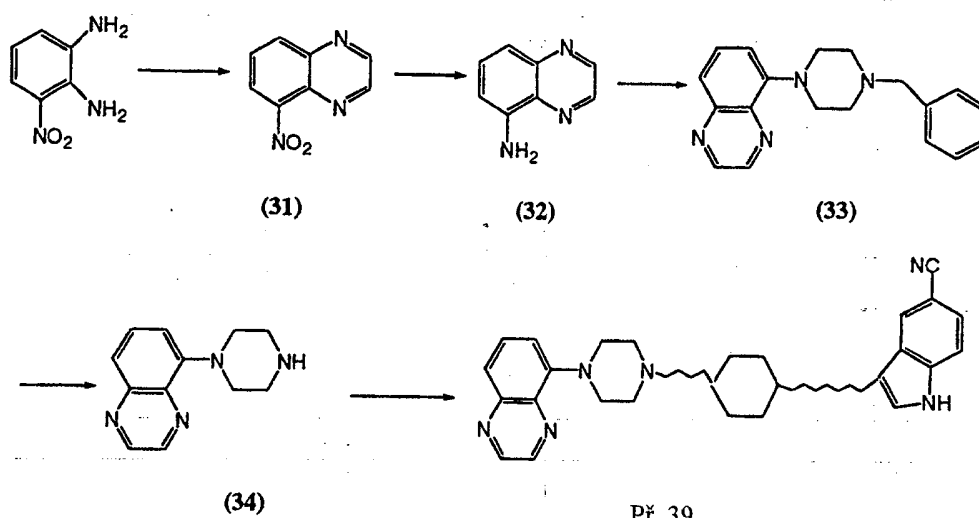
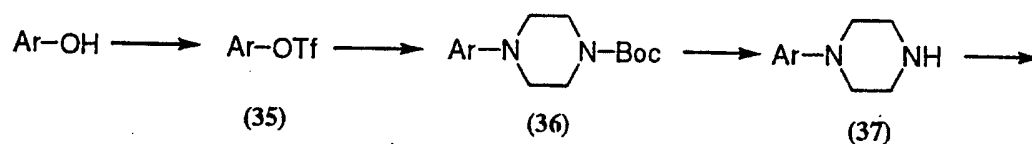


Schéma 7



Př. 39

Schéma 8



X = F, CN

Y = H, Me

Ar = 5-chinolinylyl, 5-izochinolinylyl, 1-naftyl

Př. 40-43

Schéma 9

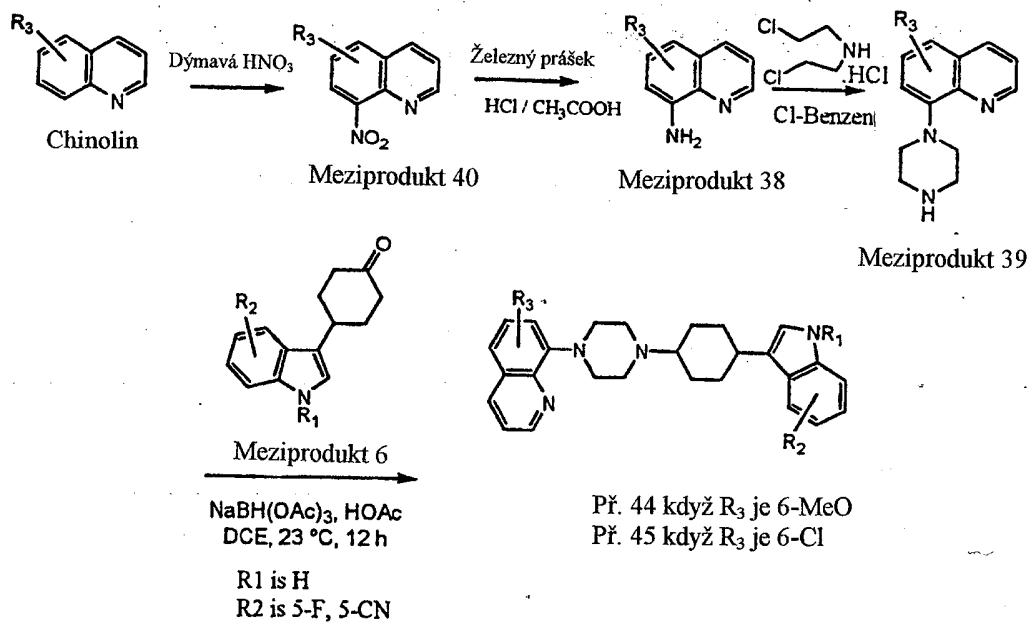


Schéma 10

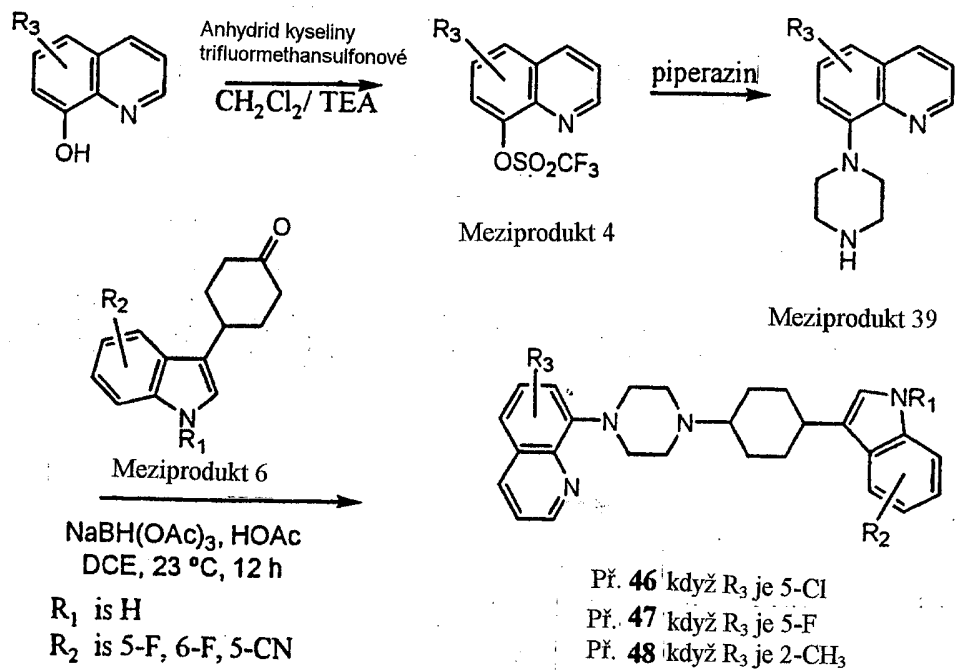


Schéma 11

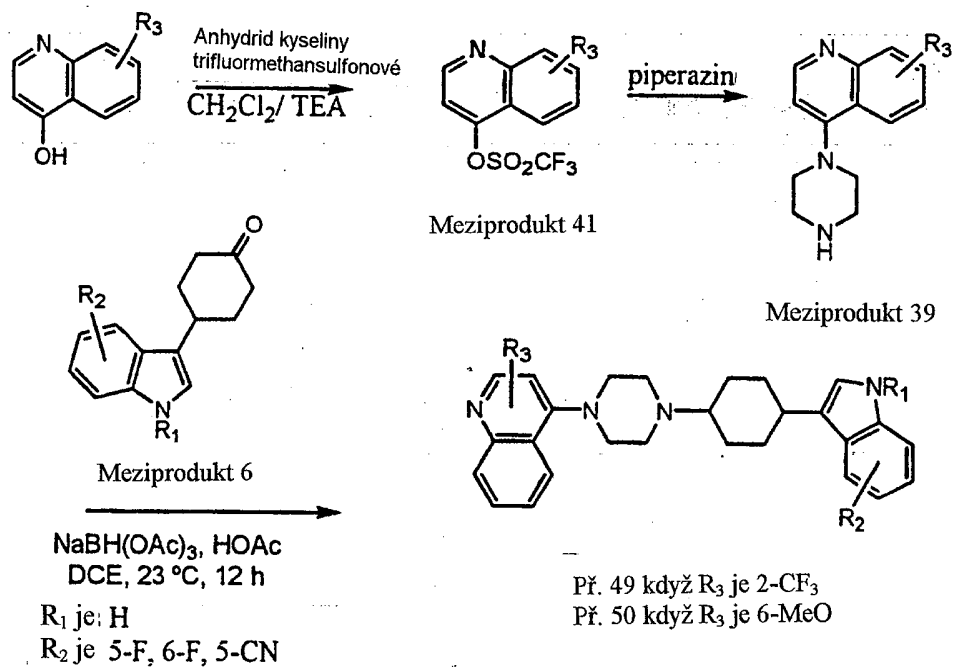


Schéma 12

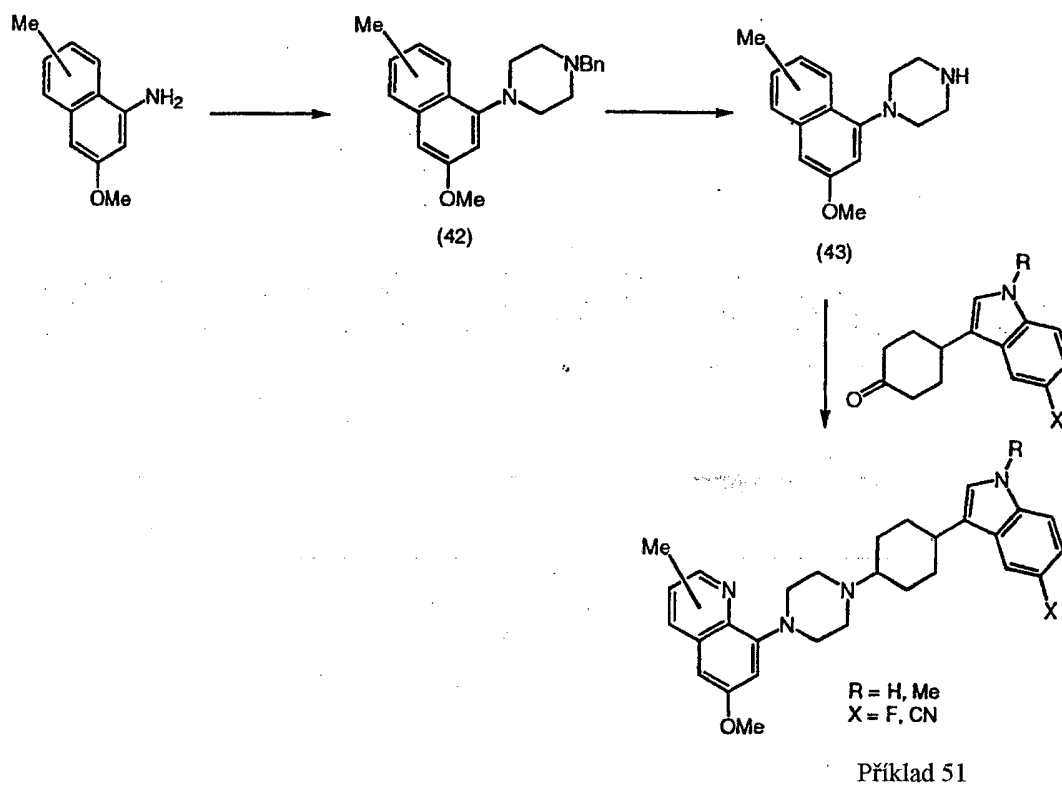


Schéma 13

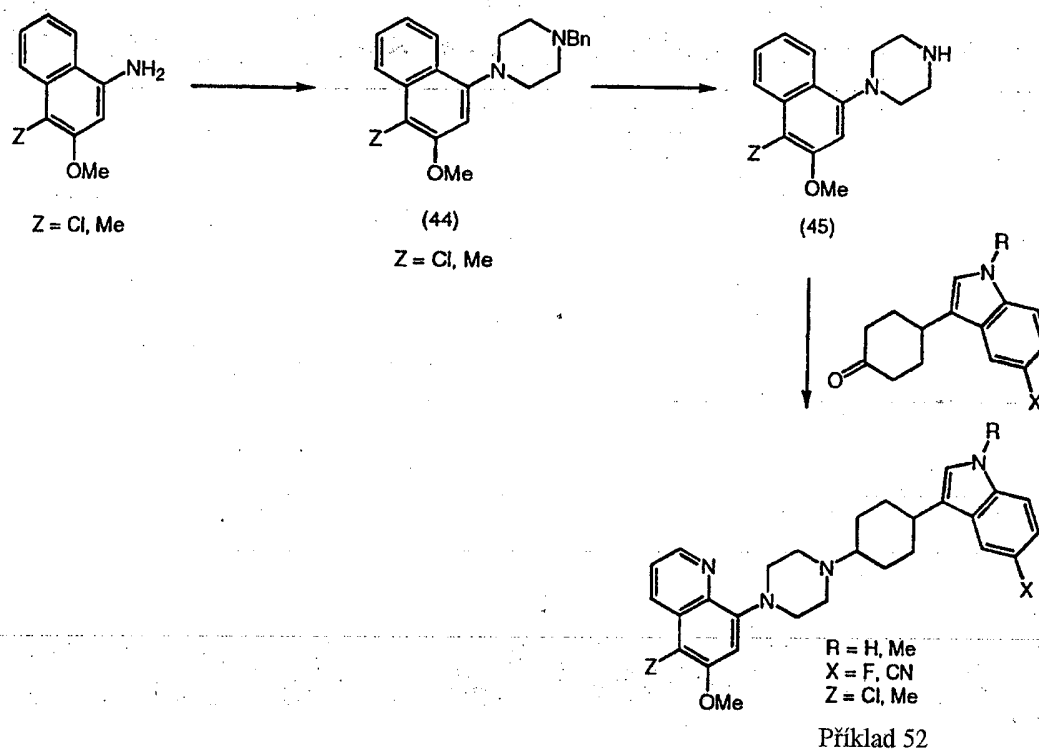


Schéma 14

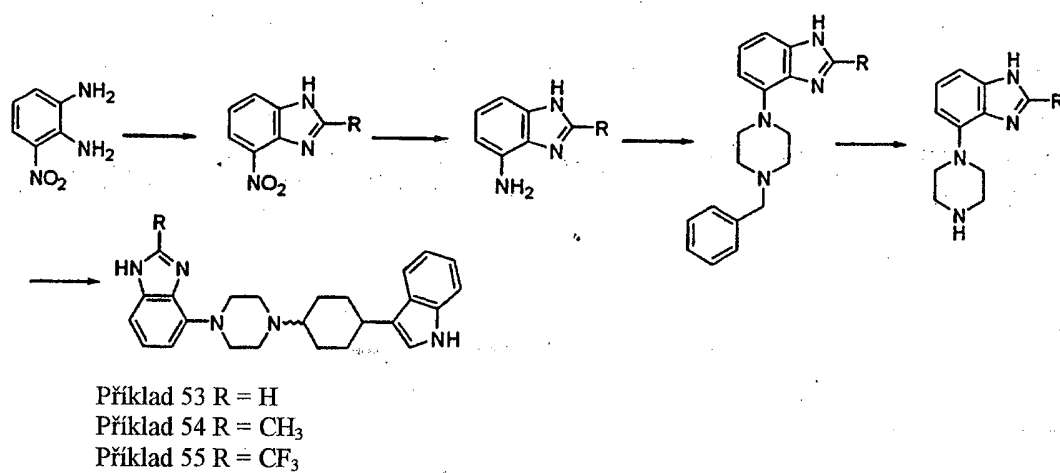


Schéma 15

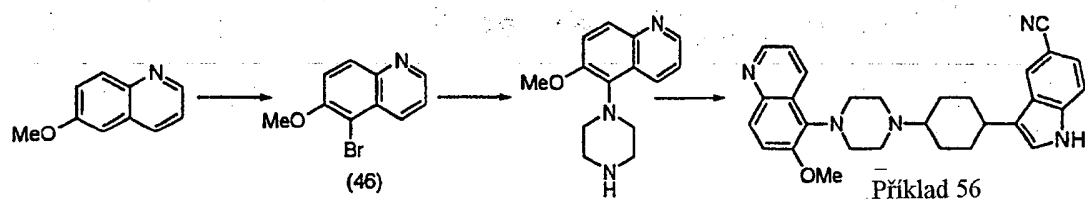


Schéma 16

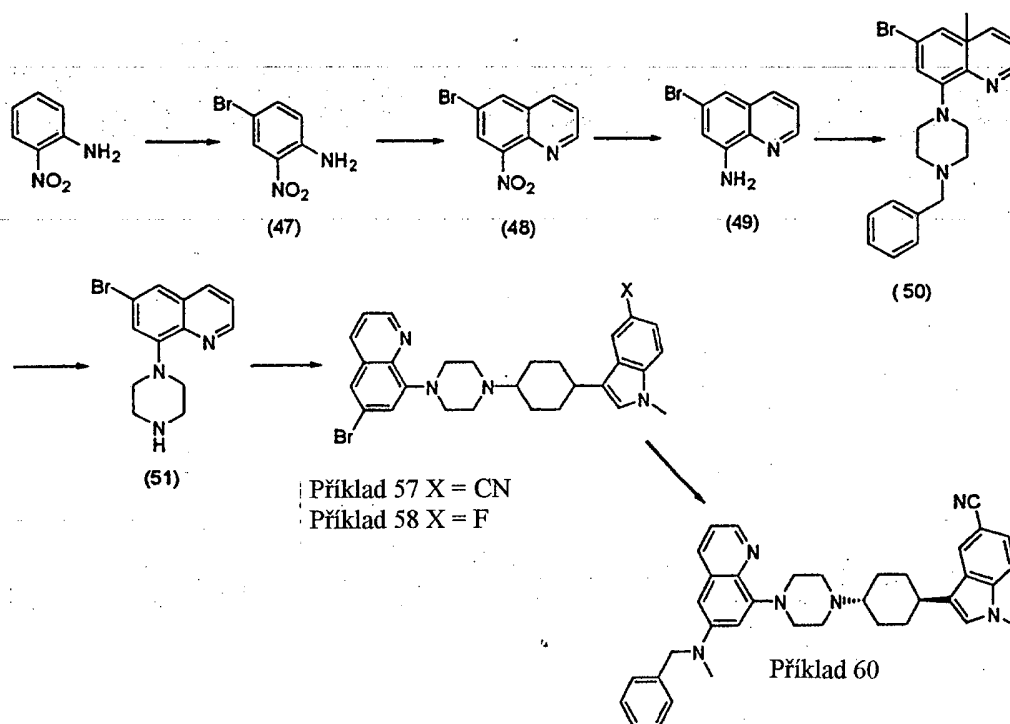


Schéma 17

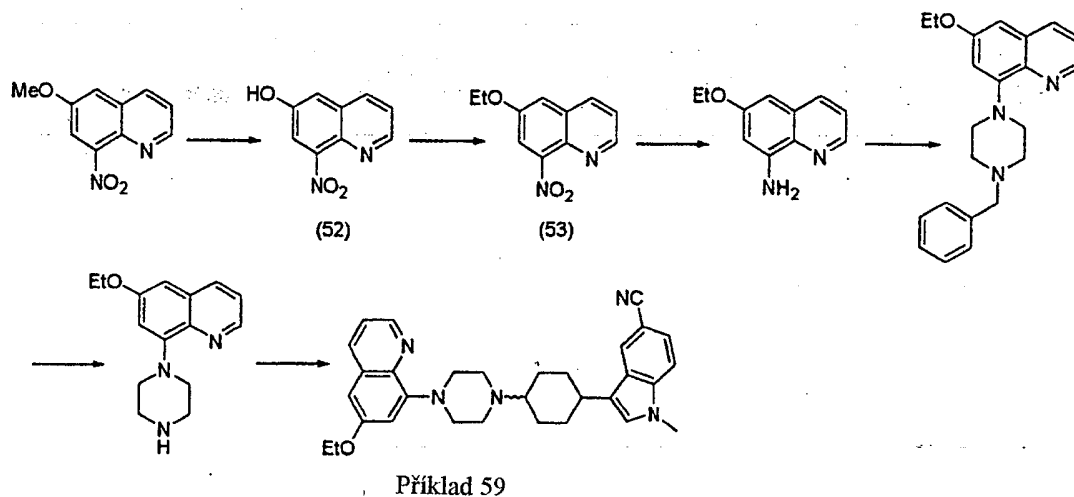


Schéma 18

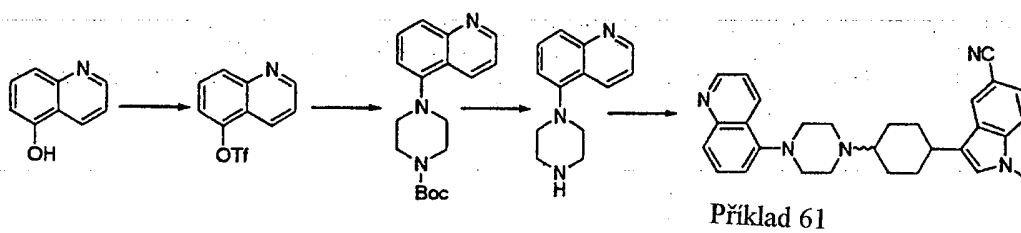


Schéma 19

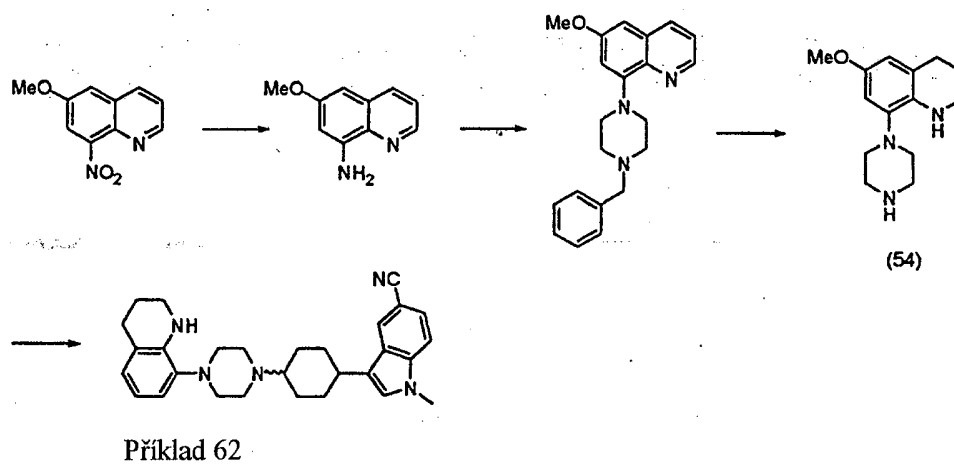


Schéma 20

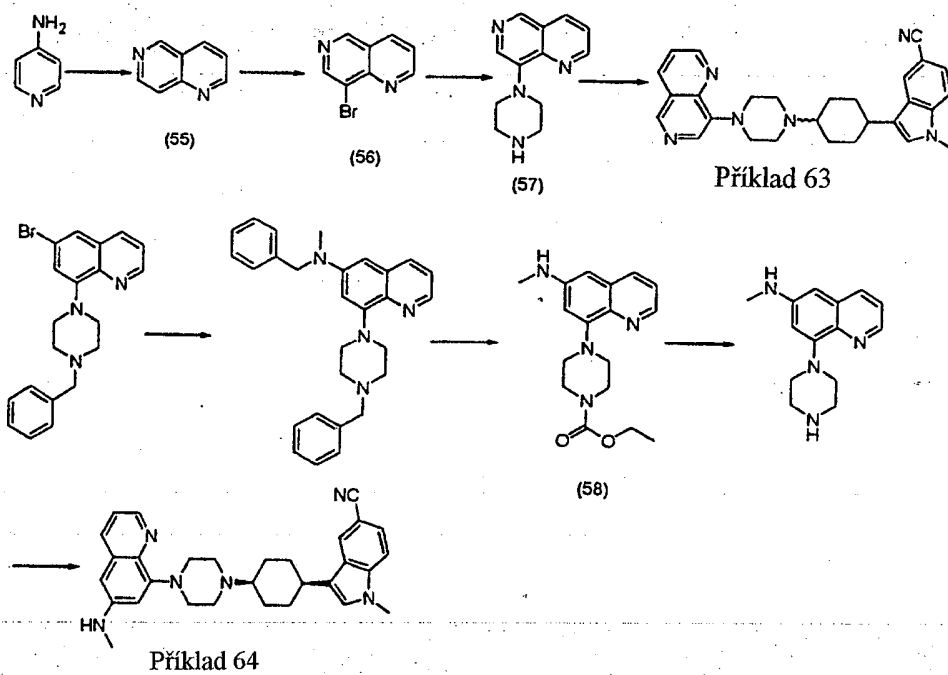


Schéma 21

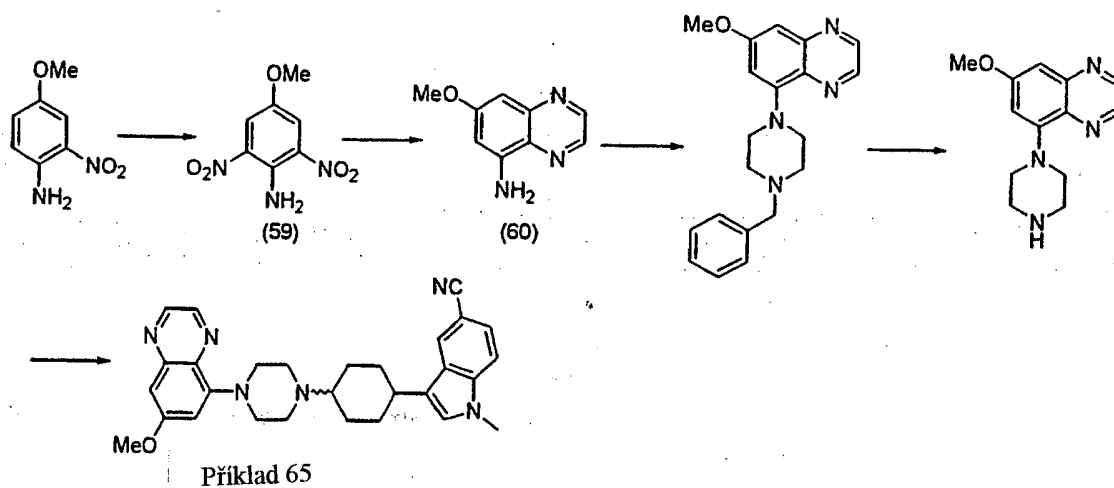


Schéma 24

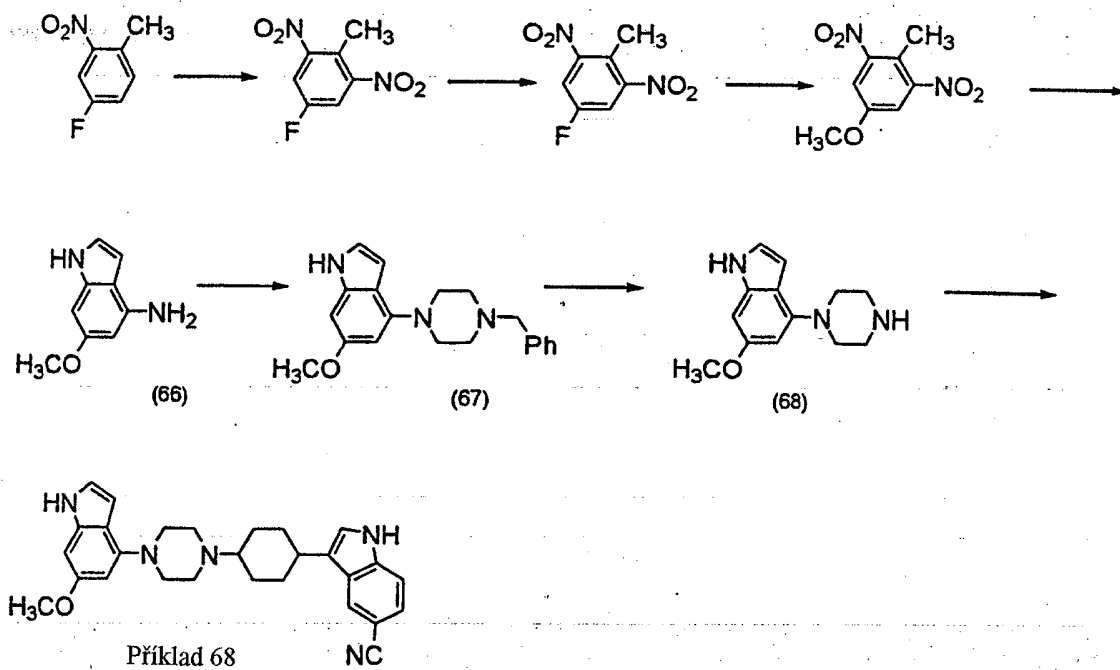


Schéma 25 (příklad 69)

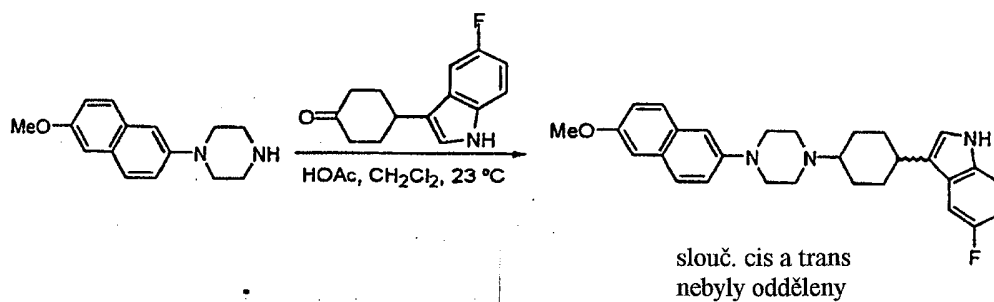
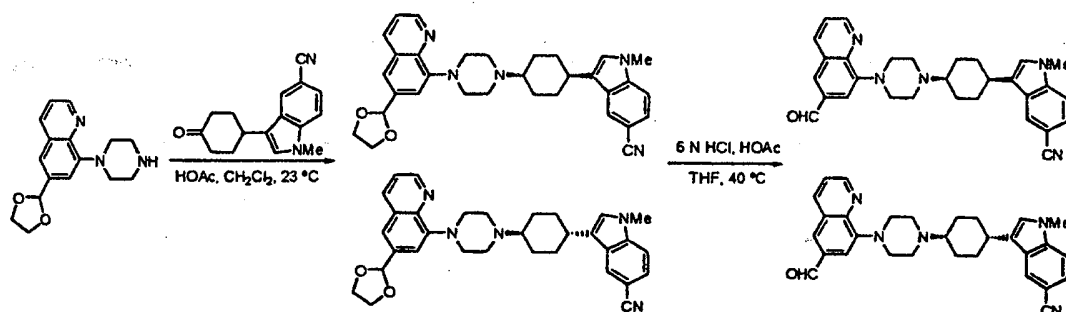


Schéma 26 (příklady 70-75)



- 29 -

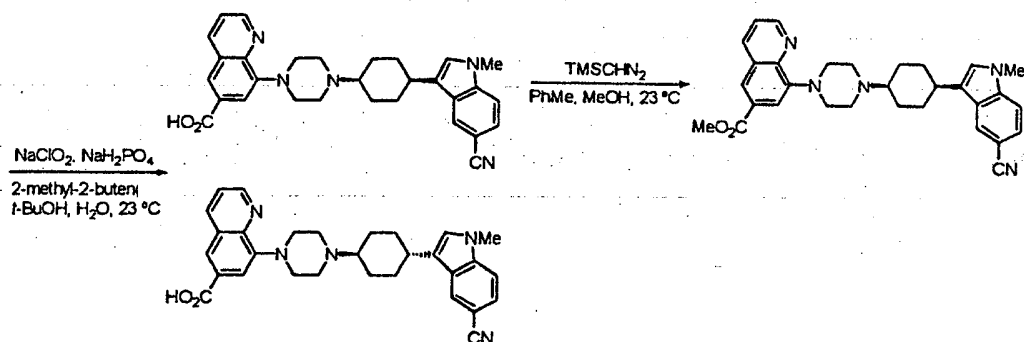


Schéma 27 (příklad 76)

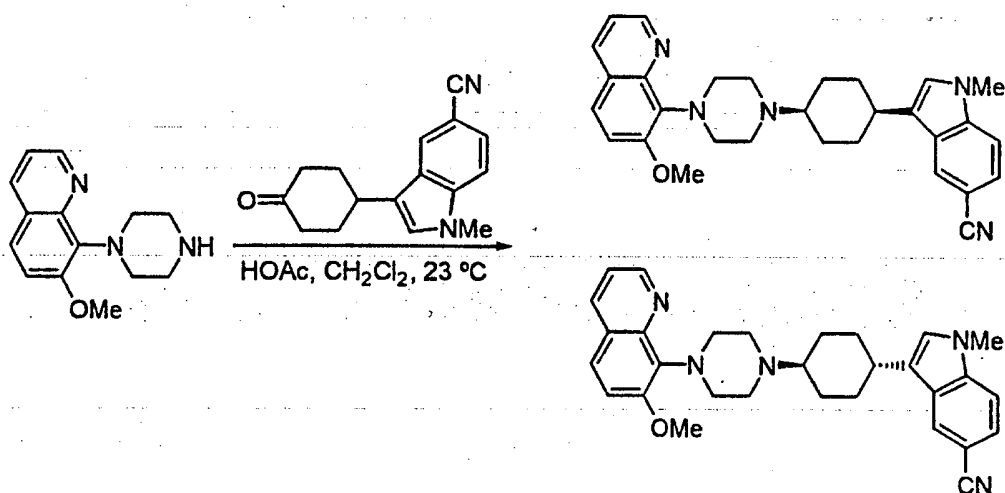


Schéma 28 (příklad 77)

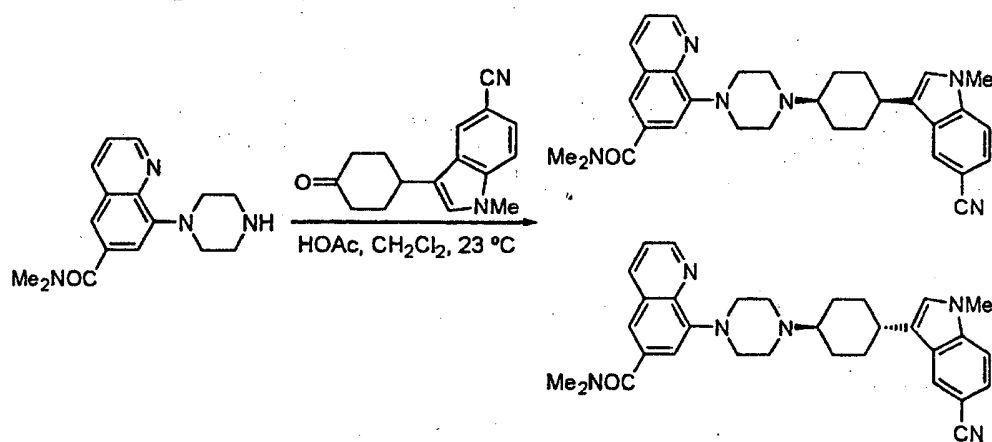


Schéma 29

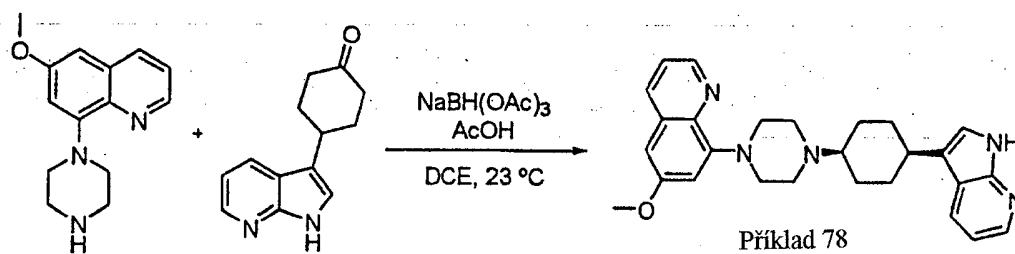


Schéma 30

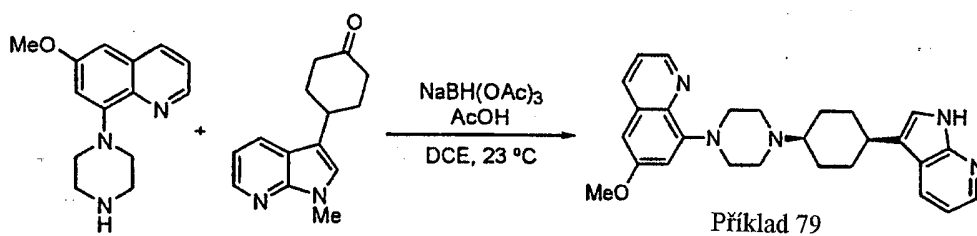


Schéma 31

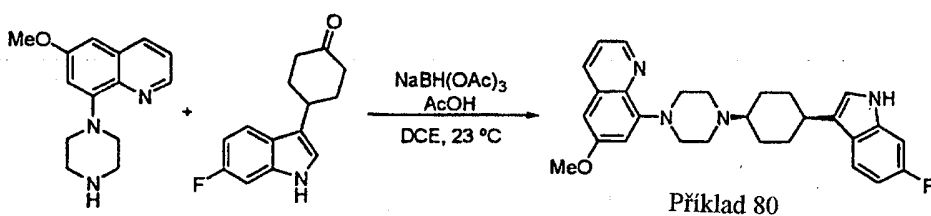


Schéma 32

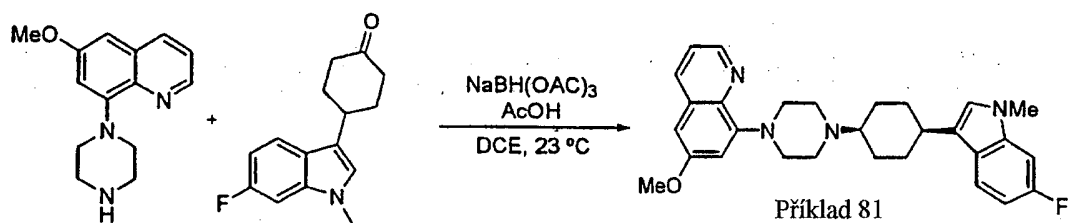


Schéma 33

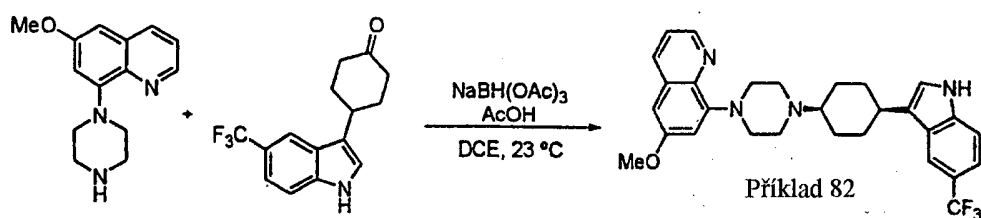


Schéma 34

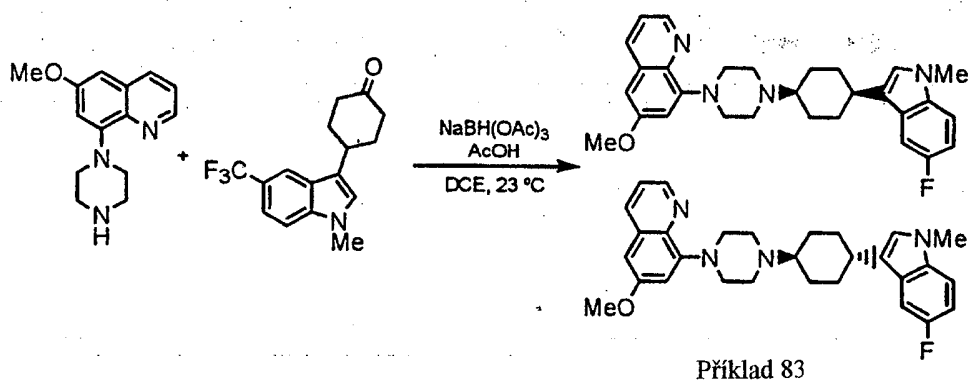


Schéma 35

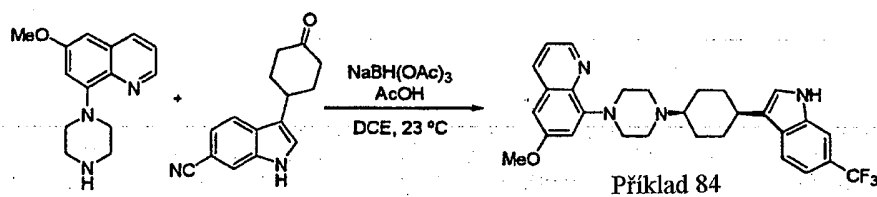
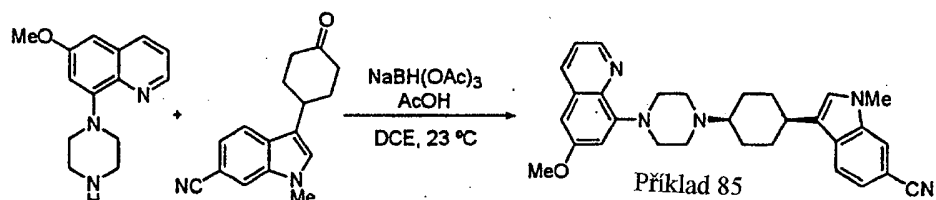


Schéma 36



K získání sloučenin příkladů 86-114 se používají následující schémata příkladů 86-114.

Schéma 37

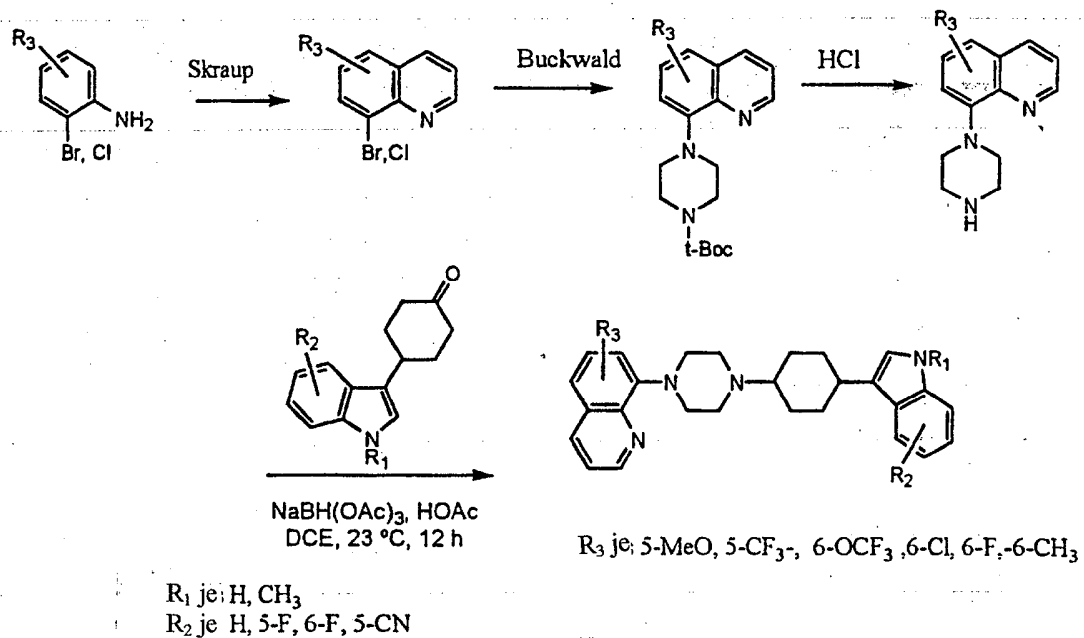


Schéma 38

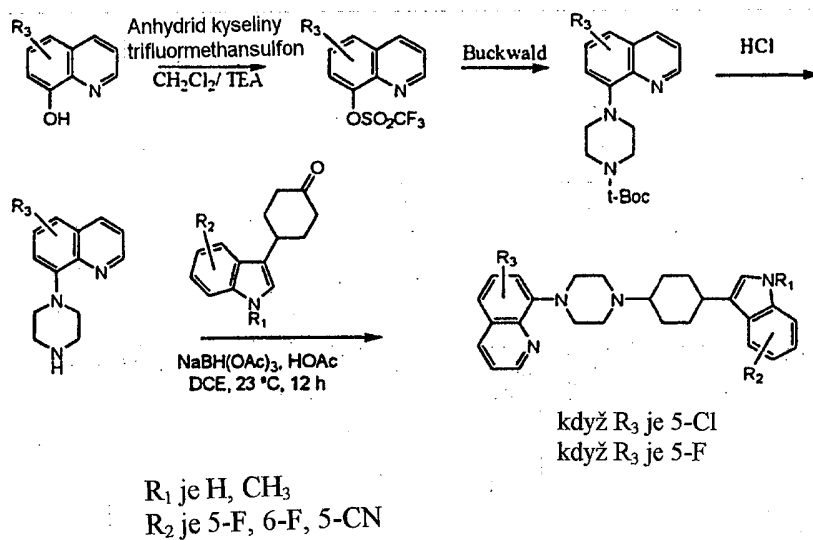
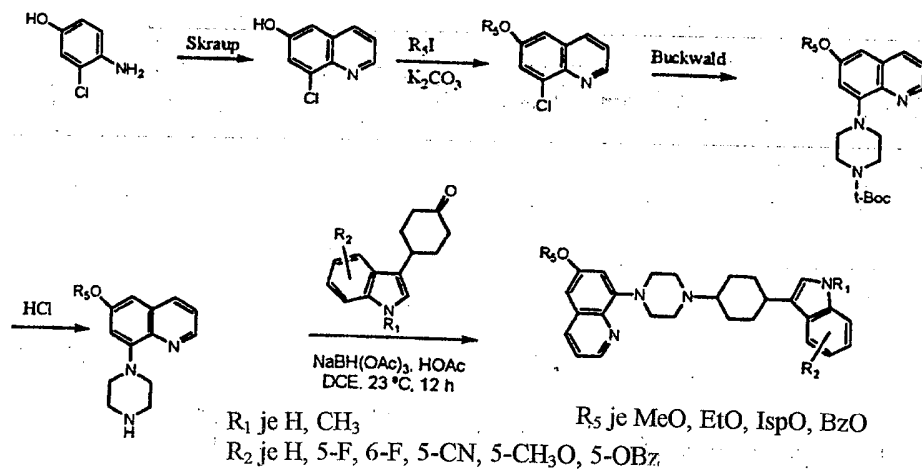


Schéma 39



Meziprodukt 1

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-indol (1a)

Indol (4,69 g, 40 mmol), 1,4-cyklohexandionmonoethylenketal (6,3 g, 40 mmol) a hydroxid draselný (13,2 g, 200 mmol) se zahřívají 6 hodin při zpětném toku v 70 ml methanolu. Reakční směs se ochladí, produkt se izoluje filtrací, promyje vodou a získá se 9,1 g (89 %) produktu.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-4-fluor-1H-indol (1b)

Tato sloučenina se připraví podobným způsobem k tomu, který je popsán výše, s výjimkou toho, že indol se nahradí 4-fluor-indolem (3 g, 22 mmol) a získá se sloučenina v kvantitativním množství jako bílá pevná látka: t.t. 140 °C (sublimuje).

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-fluor-1H-indol (1c)

5-Fluorindol (4,96 g, 0,036 mol), 1,4-cyklohexandionmono-ethylenketal (7,17 g, 0,046 mol) a hydroxid draselný (6 g, 91 mmol) se zahřívají 6 hodin při zpětném toku v 70 ml methanolu. Reakční směs se ochladí, produkt se izoluje filtrací, promyje vodou a získá se 8,59 g (86 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 153 až 155 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-6-fluor-1H-indol (1d)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 1a s výjimkou toho, že indol se nahradí 6-fluorindolem (5,14 g, 38 mmol) a získá se 10 g (96,3 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 196 až 197 °C.

Elementární analýza pro $C_{16}H_{16}FNO_2$

Vypočteno: C, 70,32; H, 5,90; N, 5,13

Nalezeno: C, 70,62; H, 5,91; N, 5,08

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-brom-1H-indol (1e)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 1a s výjimkou toho, že indol se nahradí 5-bromindolem (7,84 g, 40 mmol) a získá se 10,5 g (78 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; MS EI m/e 333 (M^+).

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-chlor-1H-indol (1f)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 1a s výjimkou toho, že indol se nahradí 5-chlorindolem (5 g, 33 mmol) a získá se 9,14 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 178 až 181 °C; MS EI m/e 273 (M^+).

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-kyan-1H-indol (1g)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 1a s výjimkou toho, že indol se nahradí 5-kyanindolem (29,98 g, 0,21 mol) a získá se 29,32 g (50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 158 až 160 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-methoxy-1H-indol (1h)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v příkladě 1a s výjimkou toho, že indol se nahradí 5-methoxyindolem (5 g, 34 mmol) v 82% výtěžku (7,95 g) jako bílá pevná látka: t.t. 161 až 162 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-2-methyl-1H-indol (1i)

Roztok 2-methylindolu (2,0 g, 15,2 mmol), 1,4-cyklohexan-dionmonoethylenketalu (4,76 g, 30,4 mmol) a hydroxidu draselného (10 g, 0,18 mmol) se zahřívá 48 hodin při zpětném toku v 50 ml methanolu. Tato směs se vlije do vody (150 ml) a extrahuje methylenchloridem (2 x 200 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (25% ethylacetát-hexany) se získá světle hnědá pevná látka, která se promyje ethyletherem (20 ml) a získá se 2,35 g (62 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 136 až 137 °C.

Elementární analýza pro $C_{17}H_{19}NO_2$

Vypočteno: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,70

Nalezeno: C, 75,47; H, 7,26; N, 5,13

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-azaindol (1j)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 1a s výjimkou toho, že indol se nahradí 7-azaíndol (3,65 g, 31 mmol) v 68% výtěžku (5,42 g) jako bílá pevná látka: t.t. 162 až 165 °C; MS EI m/e 256 (M^+).

Meziprodukt 2

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol (2a)

Směs 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-indolu (8,0 g, 31,3 mmol) a 10% palladia na uhlí (1,3 g) v ethanolu (700 ml) se hydrogenuje 18 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 8,01 g (99 %) produktu jako bílá pevná látka.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-fluor-1H-indol (2b)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 2a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-4-fluor-1H-indolem (6,3 g) a získá se 4,44 g (70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 161 až 162 °C.

Elementární analýza pro $C_{16}H_{18}FNO_2$

Vypočteno: C, 69,08; H, 6,59; N, 5,09

Nalezeno: C, 69,05; H, 6,56; N, 4,87

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-fluor-1H-indol (2c)

Směs 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-fluor-1H-indolu (8,5 g) a 10% palladia na uhlí (2,72 g) v ethanolu (200 ml) se hydrogenuje 5 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo

se odstraní ve vakuu. Chromatografií (methanol-methylen-chlorid) se získá 7,55 g (82 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 183 až 185 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-6-fluor-1H-indol (2d)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 2a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-6-fluor-1H-indolem (9,54 g) a získá se 5,83 g (60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 158 až 159 °C.

Elementární analýza pro $C_{16}H_{18}FNO_2$

Vypočteno: C, 69,80; H, 6,59; N, 5,09

Nalezeno: C, 69,74; H, 6,48; N, 5,13

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-brom-1H-indol (2e)

Směs 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-brom-1H-indolu (6,8 g, 20,34 mmol) a 5% platina na uhlí (5,0 g) v ethanolu (500 ml) se hydrogenuje přes noc. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (30% ethylacetát-hexany) se získá 5,0 g (73 %) produktu jako pevná látka; MS EI m/e 336 (M^+).

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-chlor-1H-indol (2f)

Směs 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-chlor-1H-indolu (0,18 g) a oxidu platiny (0,02 g) v ethanolu (20 ml) s deseti kapkami kyseliny octové se hydrogenuje přes noc. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (25% ethylacetát-hexany) se získá 0,16 g (88 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 205 až 206,5 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1H-indol (2g)

Tato sloučenina se připraví podobným způsobem k tomu, který je popsán v meziproduktu 2a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-kyan-1H-indolem (54,6 g) a získá se 52,12 g (95 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 153 až 155 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-methoxy-1H-indol (2h)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 2a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-methoxy-1H-indolem a získá se 7,18 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 153 až 155 °C.

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-2-methyl-1H-indol (2i)

Směs 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-2-methyl-1H-indolu (2,39 g, 8,9 mmol) a 10% palladia na uhlí (0,35 g) v ethanolu (80 ml) se hydrogenuje 3 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a poté se použije roztok methylenmethanolu (80 ml), aby se rozpustily veškeré pevné látky zachycené na celitu.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 2,34 g (97 %) produktu jako ne zcela bílá pevná látka, na kterou se působí ethyletherem (40 ml), čímž vznikne bílá pevná látka: t.t. 166 až 168 °C. Matečný louh se koncentruje a získá se další 1,2 g produktu jako žlutá pevná látka.

Elementární analýza pro $C_{17}H_{21}NO_2$

Vypočteno: C, 75,25; H, 7,80; N, 5,16

Nalezeno: C, 75,17; H, 7,99; N, 5,12

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-azaindol (2j)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 2a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-azaindol (7,18 g) se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-1H-azaindolem (4,02 g) a získá se 2,7 g (69 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 204 až 207 °C.

Elementární analýza pro $C_{13}H_{14}N_2O$

Vypočteno: C, 72,87; H, 6,59; N, 13,07

Nalezeno: C, 72,44; H, 6,75; N, 12,81

Meziprodukt 3

4-(1H-3-Indolyl)cyklohexanon (3a)

Roztok 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indolu (2,57 g, 10 mmol) v 200 ml (1:1) tetrahydrofuranu-chlorovodíkové kyseliny (1H) se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Hrubý produkt se rozpustí v ethylacetátu a promyje 1N hydroxidem sodným (3 x 150 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (40% ethylacetát-hexany) se získá 1,9 g (89 %) produktu.

4-(4-Fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3b)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-fluor-1H-indolem (4,0 g) a získá se 3,7 g

(63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 104 až 106 °C.

4-(5-Fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3c)

Roztok 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-fluor-1H-indolu (2,8 g, 10 mmol) v 200 ml (1:1) směsi tetrahydrofuran/chlorovodíková kyselina (1N) se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Hrubý produkt se rozpustí v ethylacetátu, promyje 1N hydroxidem sodným (3 x 150 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (40% ethylacetát-hexany) se získá 2,1 g (91 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 112 až 114 °C.

4-(6-Fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3d)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-6-fluor-1H-indolem (5,4 g) a získá se 19,29 g (99 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 102 až 105 °C.

Elementární analýza pro $C_{14}H_{14}NOF$

Vypočteno: C, 72,71; H, 6,10; N, 6,06

Nalezeno: C, 72,77; H, 5,98; N, 5,96

4-(5-Brom-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3e)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-brom-1H-indolem (4,5 g) a získá se 3,3 g

(84 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: MS EI
m/e 291 (M^+).

Vypočteno: C, 75,25; H, 7,80; N, 5,16

Nalezeno: C, 75,17; H, 7,99; N, 5,12

4-(5-Chlor-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3f)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-5-chlor-1H-indolem (2,12 g) a získá se 1,13 g (60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako čirý olej: MS FAB m/e 248 ($M+H$)⁺.

4-(5-Kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3g)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1H-indolem (6 g) a získá se 4,03 g (81 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 162,5 až 164 °C.

Elementární analýza pro $C_{15}H_{14}N_2O$

Vypočteno: C, 75,61; H, 5,92; N, 11,76

Nalezeno: C, 75,82; H, 6,06; N, 11,72

4-(5-Methoxy-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3h)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-5-methoxy-1H-indolem (5,85 g) a získá se

4,2 g (85 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka;
t.t. 103 až 106 °C.

4-(2-Methyl-1H-3-indolyl)cyklohexanon (3i)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-2-methyl-1H-indolem (2,2 g) a získá se 1,62 (88 %) sloučeniny uvedené v názvu jako hustý žlutý olej: MS EI m/e 227 (M^+).

4-(1H-3-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl)cyklohexanon (3j)

Tato sloučenina se připraví podobným způsobem k tomu, který je popsán v meziprojektu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-azaindolem (2,48 g) a získá se 1,96 g (95 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 162 až 164 °C.

Meziprodukt 4

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-kyan-1-methylindol

K suspenzi hydridu sodného (60%, 1,74 g, 0,073 mol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (100 ml) se při teplotě místnosti přidá 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-kyan-1H-indol (9,9 g, 0,035 mol). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, a poté se při teplotě místnosti přidá methyljodid (9 ml, 0,14 mol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a reakce se poté zastaví přidáním vody (50 ml). Směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 150 ml) a vodou (3 x 150 ml). Organická vrstva se suší nad

bezvodým síranem hořečnatým a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (5% methanol-methylenchlorid) se získá 2,54 (24 %) produktu jako světle žlutá pevná látka: t.t. 65 až 67 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{18}N_2O_2$

Vypočteno: C, 73,45; H, 6,16; N, 9,52

Nalezeno: C, 73,17; H, 6,24; N, 9,43

Meziprodukt 5

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-methylindol (5a)

Směs 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-brom-1H-indolu (3,77 g) a 10% palladia na uhlí (0,99 g) ve směsi ethanolu a tetrahydrofuranu (200 : 80 ml) se hydrogenuje 5 hodin.

Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se bílý prášek, který se promyje směsí ethanolu a hexanů (1:1) a suší 4 hodiny ve vakuu, čímž se získá 2,75 g (12 %) produktu: t.t. 170 až 172 °C.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{20}N_2O_2$

Vypočteno: C, 72,95; H, 6,80; N, 9,45

Nalezeno: C, 72,79; H, 6,82; N, 9,35

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-ethylindol (5b)

K suspenzi hydridu sodného (60%, 1,63 g, 0,068 mol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (150 ml) se přidá při teplotě místnosti 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyano-1H-indol (9,0 g, 0,032 mol). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se přidá ethylbromid (14,6 g, 0,13 mol). Reakční smě se míchá přes noc a reakce se poté zastaví přidáním vody (50 ml). Směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 150 ml) a vodou (3 x 150 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým

a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (hexany) se získá 5,5 g (69 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 124 až 126 °C.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{22}N_2O_2$

Vypočteno: C, 73,52; H, 7,14; N, 9,02

Nalezeno: C, 73,56; H, 6,93; N, 8,95

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-n-propylindol (5c)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 5b s výjimkou toho, že ethylbromid se nahradí n-propylbromidem (13,1 g, 11 mmol) a získá se 4,33 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olej: MS EI m/e 324 (M^+).

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-izopropylindol (5d)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 5b s výjimkou toho, že ethylbromid se nahradí izopropylbromidem (10,2 g, 83 mmol) a v 62% výtěžku se získá sloučenina uvedená v názvu (6,44 g) jako bílá pevná látka: t.t. 114,5 až 116 °C; MS EI m/e 324 (M^+).

3-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-benzylindol (5e)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziprojektu 5b s výjimkou toho, že ethylbromid se nahradí benzylbromidem (14,3 g, 84 mmol) a získá se 6,04 g (57 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 129 až 130 °C.

Elementární analýza pro $C_{23}H_{24}N_2O_2$

Vypočteno: C, 77,39; H, 6,50; N, 7,52

Nalezeno: C, 76,59; H, 6,28; N, 7,47

Meziprodukt 6

4-(5-Kyan-1-methyl-3-indolyl)caklohexanon (6a)

Roztok 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-methylindolu (5,5 g) v 150 ml (1:1) směsi tetrahydrofuranu a chlorovodíkové kyselině (1N) se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a poté se přidá 4,49 g hydrogenuhličitanu sodného. Směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje solankou (3 x 150 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní a získá se světle hnědá pevná látka, která se vaří ve směsi ethylacetátu a hexanů (1:1). Směs se ochladí na teplotu místnosti, pevná látka se sebere a suší ve vakuu a získá se 2,06 g sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka: t.t. 150 až 152 °C.

Elementární analýza pro $C_{15}H_{15}N_2O$

Vypočteno: C, 76,16; H, 6,39; N, 11,10

Nalezeno: C, 75,84; H, 6,34; N, 10,92

4-(5-Kyan-1-ethyl-3-indolyl)cyklohexanon (6b)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 6a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-methylindol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-ethylindolem (6,77 g, 22 mmol) a získá se 4,33 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 124 °C.

Elementární analýza pro $C_{17}H_{18}N_2O$

Vypočteno: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,52

Nalezeno: C, 76,30; H, 6,82; N, 10,25

4-(5-Kyan-1-n-propyl-3-indolyl)cyklohexanon (6c)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 6a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-methylindol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-n-propylindolem (2,64 g, 8,2 mmol) a získá se 1,67 g (73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 103 až 104 °C; MS EI m/e 280 (M^+).

4-(5-Kyan-1-benzyl-3-indolyl)cyklohexanon (6d)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 6a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-methylindol se nahradí 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-benzylindolem (6,43 g, 20 mmol) a získá se 3,49 g (63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 115 až 126 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{20}N_2O$

Vypočteno: C, 80,46; H, 6,14; N, 8,53

Nalezeno: C, 80,42; H, 6,07; N, 8,49

4-(5-Kyan-1-izopropyl-3-indolyl)cyklohexanon (6e)

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 6a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-methylindol se nahradí (1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-kyan-1-izopropylindolem (5,86 g, 16 mmol) a získá se 3,46 g (63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 106 až 107 °C.

Elementární analýza $C_{18}H_{20}N_2O$

Vypočteno: C, 77,11; H, 7,19; N, 9

Nalezeno: C, 76,85; H, 7,16; N, 9

Meziprodukt 7

8-(4-Benzylpiperazin-1-yl)chinolin

Roztok 8-aminochinolinu (12,91 g, 89 mmol) a bis(2-chlor-ethyl)benzylaminu (25,95 g, 112 mmol) v n-butanolu (65 ml) se zahřívá 11 hodin při teplotě 85 °C. Směs se vlije do 50% hydroxidu sodného a extrahuje methylenchloridem a vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (methanol-methylenchlorid) se získá 12,34 g produktu jako bílá pevná látka: t.t. 116,5 až 118 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 209 až 210 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{21}N_3 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 62,34; H, 6,28; N, 10,91

Nalezeno: C, 62,37; H, 6,55; N, 10,80

Meziprodukt 8

8-(Piperazin-1-yl)chinolin

K roztoku 8-(4-benzylpiperazin-1-yl)chinolinu (2,63 g, 8,7 mmol) v methylenchloridu (30 ml) se při teplotě místnosti pomalu přidá vinylchlorformát (1,1 ml, 13 mmol). Reakční směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 12N kyselině chlorovodíkové (20 ml) a míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se koncentruje, zbytek se sebere 40 ml ethanolu a zahřívá 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v 1N hydroxidu-ethylacetátu sodném a extrahuje ethylacetátem a promyje vodou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (10-30% směs methanolu a

methylenchloridu plus hydroxid amonný) se získá 1,86 g (90 %) produktu jako žlutý olej; MS EI m/e 213 (M)⁺.

Meziprodukt 9

6-Fluorchroman

Směs 6-fluor-4-oxochromanu (2 g, 12 mmol) a 10% palladia na uhlí (1 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (20 ml) a ethanolu (30 ml) se hydrogenuje 30 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml), promyje 1N NaOH (6 x 200 ml) a vodou (3 x 150 ml), suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (20% ethylacetát v hexanech) se získá 1,41 g (77 %) produktu jako čirý olej; MS EI m/e 152 (M⁺).

Meziprodukt 10

6-Fluor-8-nitrochroman

Směs kyseliny dusičné (100%, 7,8 ml, 0,16 mol) v anhydridu kyseliny octové se udržuje 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Směs se při teplotě 0 °C přidá k roztoku 6-fluorchromanu (11,9 g, 0,078 mol) v 40 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se vlije do ledové vody. Směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje nasyceným uhličitánem sodným (8 x 150 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se žlutá pevná látka: t.t. 48 až 50 °C
Elementární analýza pro C₉H₈FNO₃
Vypočteno: C, 54,83; H, 4,09; N, 7,10

Nalezeno: C, 54,78; H, 3,93; N, 6,09

Meziprodukt 11

6-Fluor-8-aminochroman

Směs 6-fluor-8-nitrochromanu (14,4 g) a 10% palladia na uhlí (2 g) v ethanolu (160 ml) se hydrogenuje 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu.

Chromatografií (30% ethylacetát-hexany) se získá 12,12 g (100 %) produktu jako čirý olej; MS EI m/e 167 (M^+).

Meziprodukt 12

1-Benzyl-4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin

Roztok 6-fluor-8-aminochromanu (1,24 g, 7,4 mmol) a bis(2-chlorethyl)benzylaminu (2,58 g, 11 mmol) v butanolu (20 ml) se míchá 10 hodin při teplotě 100 °C. Směs se vlije do nasyceného uhličitanu sodného (950 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (20% ethylacetát-hexany) se získá 1,64 g (68 %) produktu jako olej; MS EI m/e 326 (M^+).

Meziprodukt 13

4-(6-Fluorchroman-8-yl)piperazin

Směs 1-benzyl-4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazinu (1,64 g, 5 mmol), 10% palladia na uhlí (0,4 g) a formiátu amonného (0,64 g, 10 mmol) v ethanolu (20 ml) se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (10-20% methanol-methylenchlorid plus

hydroxid amonný) se získá 1,0 g (84 %) produktu jako žlutý olej; MS EI m/e 296 (M^+).

Meziprodukt 14

Diethylacetal 2-(4-fluorfenoxy)acetaldehydu

K suspenzi hydridu sodného (5,4 g, 0,134 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (100 ml) se při teplotě 0 °C přidá 4-fluorfenol (10 g, 0,089 mol). Poté co ustane vylučování vodíku, přidá se bromacetaldehyddiethylacetal (16 ml, 0,11 mol).

Reakční směs se zahřívá 18 hodin při teplotě 160 až 170 °C.

Směs se vlije do ledové vody, extrahuje ethylacetátem (3 x 150 ml) a promyje 1N hydroxidem sodným (3 x 100 ml) a solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu.

Chromatografií (25% ethylacetát-hexany) se získá 16,36 g (80 %) produktu jako čirý olej; MS EI m/e 228 (M^+).

Meziprodukt 15

5-Fluorbenzofuran

Ke směsi benzenu (200 ml) obsahujícího kyselinu polyorthofosforečnou (7,9 g, 0,035 mol) se přidá 2-(4-fluorfenoxy)acetaldehyddiethylacetal (8 g, 0,035 mol). Směs se intenzivně míchá a přitom se 2,5 hodiny zahřívá při zpětném toku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a dekantuje z kyseliny polyfosforečné. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (5% ethylacetát-hexany) se získá 3,4 g (45 %) produktu jako čirý olej: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,74 (dd, 1H, $J = 2,0, 0,6$ Hz), 7,01 (td, 1H, $J = 9, 2,7$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 9, 3,9$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz).

Meziprodukt 16

5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran

Roztok 5-fluorbenzofuranu a 10% palladia na uhlí v kyselině octové (25 ml) se hydrogenuje 12 hodin při 0,4922 MPa. Katalyzátor se filtruje přes celit a celit se promyje methylenchloridem (200 ml). Organická vrstva se promyje postupně 1N NaOH (3 x 100 ml) a solankou (3 x 100 ml) a suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 2,59 g (85 %) produktu jako čirý olej: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3,12 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,58 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,7, 4,2$ Hz), 6,79 (tm, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,89 (dm, 1H, $J = 8,1$ Hz).

Meziprodukt 17

5-Fluor-7-nitro-2,3-dihydrobenzofuran

Směs kyseliny dusičné (100%, 1,5 ml, 36 mmol) v anhydridu kyseliny octové (18 ml) se udržuje 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Směs se při teplotě 10 °C přidá k roztoku 5-fluor-2,3-dihydrobenzofuranu (2,5 g, 18 mmol) v 10 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se vlije do ledové vody. Směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje 1N hydroxidem sodným (5 x 100 ml) a solankou (200 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se žlutá pevná látka: t.t. 113 až 114 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3$

Vypočteno: C, 52,47; H, 3,30; N, 7,65

Nalezeno: C, 52,40; H, 3,21; N, 7,39

Meziprodukt 18

5-Fluor-7-amino-2,3-dihydrobenzofuran

Směs 5-fluor-7-nitro-2,3-dihydrobenzofuranu (2,65 g) a 10% palladia na uhlí (0,5 g) v ethanolu (100 ml) se hydrogenuje 3 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (30% ethylacetát-hexany) se získá 1,38 g (62 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 68 až 70 °C.

Elementární analýza pro C_8H_8NO

Vypočteno: C, 62,74; H, 5,27; N, 9,15

Nalezeno: C, 62,76; H, 5,32; N, 9,13

Meziprodukt 19

1-Benzyl-4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin

Roztok 5-fluor-7-amino-2,3-dihydrobenzofuranu (1,38 g, 9 mmol) a bis(2-chlorethyl)benzylaminu (3,14 g, 14 mmol) v butanolu (20 ml) se míchá 10 hodin při teplotě 100 °C. Sůl se odfiltruje, promyje ethyletherem (30 ml) a suší ve vakuu: t.t. 232 až 233,5 °C. Sůl se změní na volnou bázi a získá se 2,06 g (73 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{21}FN_2O \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 64,58; H, 6,42; N, 7,93

Nalezeno: C, 64,43; H, 6,27; N, 7,86

Meziprodukt 20

4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin

Směs 1-benzyl-4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazinu (2,06 g, 6,6 mmol), 10% palladia na uhlí (0,6 g) a formiátu

amonného (0,83 g, 13 mmol) v ethanolu (20 ml) se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (10-30% methanol-methylenchlorid plus hydroxid amonný) se získá 1,10 g (75 %) produktu jako žlutý olej: MS EI m/e 222 (M)⁺.

Meziprodukt 21

Ethyl 7-nitrobenzofuran-2-karboxylát

Míchaná směs 2-hydroxy-3-nitrobenzaldehydu (4,8 g, 59 mmol), diethylbrommalonátu (16,8 g, 71 mmol), uhličitanu draselného (12,1 g, 88 mmol) a N,N'-tereftalylidenbis(4-buty lanilinu) (1,9 g, 5,9 mmol) v toluenu (100 ml) se zahřívá 24 hodin při zpětném toku s lapačem Dean-Stark. K výše uvedené reakční směsi se přidá dalších 12,1 g uhličitanu draselného a výsledná směs se zahřívá při zpětném toku další 3 dny. Reakce se zastaví přidáním vody a reakční směs se extrahuje (3 x 200 ml) a promyje 2,0N hydroxidem sodným (100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (30% ethylacetát-hexany) se získá žlutá pevná látka: t.t. 86,5 až 87,5 °C (lit.¹: t.t. 88 až 89 °C).

Meziprodukt 22

7-Nitrobenzofuran

K suspenzi ethyl 7-nitrobenzofuran-2-karboxylátu v ethanolu se přidá 2N hydroxid draselný (60 ml). Roztok se zahřívá 0,5 hodiny při zpětném toku a poté se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje na poloviční množství. K výše uvedené směsi se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková a směs se filtruje. Pevná látka se promyje vodou a suší přes noc ve vakuu nad oxidem fosforečným. Usušená pevná látka se smíchá

s chinolinem (75 ml) a přidá se oxid mědnatý (CuO , 0,4 g). Směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě $220\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se filtruje a filtrát se koncentruje. Chromatografií (20% ethylacetát-hexany) se získá 5,3 g (91 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. $92\text{ až }94\text{ }^{\circ}\text{C}$. (lit¹: t.t. $95,5\text{ až }97\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Meziprodukt 23

7-Aminobenzofuranhydrochlorid

Míchaná suspenze 7-nitrobenzofuranu (5,3 g, 32 mmol) a Raneyova niklu (0,1 g) v methanolu (70 ml) se zahřeje na teplotu $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. K výše uvedenému roztoku se při teplotě $50\text{ až }60\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá pomalu přidá hydrazinmonohydrát (98%, 4,8 ml, 97 mmol) v methanolu (10 ml). Poté, co je přidání ukončeno, se směs zahřívá 2 hodiny při zpětném toku. Raneyův nikl se odfiltruje a roztok se koncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a změní na HCl sůl - 3,68 g (66 %) (lit¹: t.t. $212\text{ až }213\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Meziprodukt 24

1-(7-Benzofuranyl)piperazin

Roztok 7-aminobenzofuranhydrochloridu (3,66 g, 22 mmol) a bis(2-chlorethyl)aminhydrochloridu (3,84 g, 22 mmol) v chlorbenzenu (80 ml) se zahřívá 72 hodin při zpětném toku. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v 2,5N hydroxidu sodném v methylenchloridu a extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (10-20% methanol-methylenchlorid plus hydroxid amonný) se získá 0,66 g (15 %) produktu jako žlutohnědý plej; (lit¹: t.t. pro Sůl s HCl $194,5\text{ až }195\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Meziprodukt 25

4-(5-Fluor-1H-3-indolyl)cyklohex-3-enon

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 3c s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanonethylenketal se nahradí 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohex-3-enonethylenketalem (1,37 g), čímž se získá 1,01 g (88 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Meziprodukt 26

1-(2-Methoxyfenyl)-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)piperazin

Roztok 1,4-cyklohexandionmonoethylenketalu (4,68 g, 30 mmol), 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (5,8 g, 30 mmol), triacetyltetrahydroboritanu sodného (9 g, 42 mmol) a kyseliny octové (1,8 ml, 30 mmol) v 1,2 dichlorethanu (8 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (pH > 9) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 9,0 g (90 %) produktu jako polotuhá pevná látka.

Meziprodukt 27

4-[4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexanon

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 3a s výjimkou toho, že 3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-indol se nahradí 1-(2-methoxyfenyl)-4-

-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)piperazinem (5,0 g, 15 mmol) a získá se 4,0 g (93 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Meziprodukt 28

5-Fluor-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 1c s výjimkou toho, že 1,4-cyklohexan-dionmonoethylenketal se nahradí 4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexanonem (1,44 g, 5 mmol). Hrubá směs se v dalším kroku použije bez dalšího čištění.

Meziprodukt 29

5-Fluor-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je popsán v meziproduktu 2c s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohex-3-enethylenketal se nahradí 5-fluor-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-indolem (2,0 g) a získá se 1,77 g (84 %) produktu jako směs cis- a transizomerů.

Meziprodukt 30

4-(5-Fluor-1-methyl-3-indolyl)cyklohexanon

K suspenzi hydridu sodného (60%, 0,18 g, 4,5 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (10 ml) se při teplotě místnosti přidá 4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexanon (0,7 g, 3,0 mmol). Směs

se míchá 0,5 hodiny a poté se k výše uvedenému roztoku při teplotě místnosti přidá jodmethan (0,21 ml, 3,3 mmol).

Výsledná směs se míchá další 0,5 hodiny a reakce se poté zastaví přidáním vody. Směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml), organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje. Chromatografií (30% ethylacetát-hexany) se získá 0,35 g (46 %) produktu jako žlutý olej: MS EI m/e 245 (M^+).

Meziprodukt 31

5-Nitrochinoxalin

K roztoku 3-nitro-o-fenylendiaminu (10 g, 65,3 mmol), který má teplotu místnosti, v EtOH (50 ml) se přidá glyoxal (40% v H_2O , 22,47 ml). Reakční směs se zahřívá 1 hodinu při zpětném toku a poté se zředí H_2O (100 ml). Ochlazená směs se extrahuje CH_2Cl_2 (2 x 300 ml), organické vrstvy se spojí a znovu promyjí H_2O (500 ml), suší nad Na_2SO_4 a koncentrují a získá se leskle oranžová pevná látka, která se rekrystalizuje z EtPac/hexany, čímž se získá 10,96 g (96 %) nahnědlé pevné látky: t.t. 90 až 92 °C.

Elementární analýza pro $C_8H_5N_3O_2$

Vypočteno: C, 54,86; H, 2,88; N, 23,99

Nalezeno: C, 55,12; H, 3,05; N, 24,05

Meziprodukt 32

5-Aminochinoxalin

Do tříhrdlé 250 ml baňky s kulatým dnem, opatřené chladičem a vstupem pro dusík, se přidá 5-nitrochinoxalin (4 g, 22,8 mmol), rozpuštěný v HOAc (60 ml). Směs se zahřívá, dokud nevaří, odstaví se a přidá se prášek pevného Fe (3,83 g, 68,6 mmol). Prudký var se pozoruje. Reakční směs se zahřívá 10

minut při zpětném toku a poté se vlije do H₂O (100 ml) a ledu.

Vodný roztok se filtruje a alkalizuje na pH > 10 1M NaOH a extrahuje na EtOAc (3 x 200 ml). Organické vrstvy se spojí, suší nad Na₂SO₄ a koncentrují. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexany) a získá se 2,03 g (61 %) jako oranžová pevná látka: t.t. 87 až 90 °C.

Elementární analýza pro C₈H₇N₃

Vypočteno: C, 66,19; H, 4,86; N, 28,95

Nalezeno: C, 66,25; H, 4,96; N, 29,26

Meziprodukt 33

1-Benzyl-4-(chinoxaliny)l)piperazin

K roztoku 5-aminochinoxalinu (2,8 g, 19,3 mmol) v BuOH (50 ml) se přidá bis(2-chlorethyl)benzylamin (8,42 g, 38,6 mmol) a Et₃N (5,34 ml, 38,6 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 100 °C. Přidá se druhá část Et₃N (5,34 ml, 38,6 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 100 °C dalších 24 hodin. Přidáním 2,5 N NaOH (500 ml) se studený roztok stane zásaditým a extrahuje se na EtOAc (3 x 200 ml). Organické frakční složky se spojí, suší nad Na₂SO₄, koncentrují a chromatografují (40% EtOAc/Hexany), čímž se získá 1,0 g (17 %) oleje zlaté barvy.

Meziprodukt 34

5-(1-Piperaziny)l)chinoxalin

K roztoku 1-benzyl-4-(chinoxaliny)l)piperazinu (1,0 g, 3,3 mmol), který má teplotu místnosti, v bezvodém CH₂Cl₂ se pod dusíkem po kapkách přidá vinylchlorformát (0,34 ml, 3,9 mmol). Reakční směs se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku. Reakční

směs se ochladí, koncentruje do sucha a přidá se koncentrovaná HCl (25 ml) a 1,4-dioxan (25 ml). Výsledný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se alkalizuje 2,5 N NaOH (300 ml) a extrahuje na EtOAc (3 x 200 ml). Organické vrstvy se spojí, suší nad Na₂SO₄, koncentrují a chromatografují (10% MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH), čímž se získá 450 mg (64 %) oranžové pevné látky: t.t. 106 až 108 °C: MS (+) ESI m/e 215 [M+H]⁺.

Meziprodukt 35a

5-(Trifluormethylsulfonyloxy)chinolin

Roztok 5-hydroxychinolinu (8 g, 55 mmol) a K₂CO₃ (15,2 g, 110 mmol) v bezvodém pyridinu (60 ml) pod dusíkem se ochladí na teplotu -20 °C. Injekční stříkačkou se po kapkách přidá Tf₂O (13,97 ml, 83 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě -20 °C, poté se 1 hodinu ohřívá při teplotě 0 °C a poté se míchá 48 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se poté vlije do H₂O (200 ml) a extrahuje v CH₂Cl₂. Vodná vrstva se okyselí 1 N HCl (100 ml) a zpětně se extrahuje CH₂Cl₂. Organické frakční složky se suší nad Na₂SO₄, koncentrují a čistí sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexany), čímž se získá 13,97 g (90 %) produktu jako růžový olej: MS EI m/e 277 (M⁺).

Meziprodukt 35b

5-(Trifluormethylsulfonyloxy)izochinolin

Tato sloučenina se připraví postupem, který je popsán v meziproduktu 35a s výjimkou toho, že 5-hydroxychinolin se nahradí 5-hydroxyizochinolinem (5 g), čímž se získá 7,71 g (79 %) sloučeniny uvedené v názvu jako voskovitá pevná látka béžové barvy: MS ESI m/e 278 (M⁺).

Meziprodukt 35c

1-(Trifluormethylsulfonyloxy)izochinolin

Tato sloučenina se připraví postupem, který je popsán v meziproduktu 35a s výjimkou toho, že 5-hydroxychinolin se nahradí izokarbastyrilem (8 g), čímž se získá 9,74 g (64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako čirý olej: MS EI m/e 277 (M^+).

Meziprodukt 36a

1-terc. Butyl-4-(5-chinolinyl)piperazinkarboxylát

Do zcela suché 100 ml baňky se přidá Cs_2CO_3 (19,87 g, 61 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,49 g, 2,2 mmol) a BINAP (1,183 g, 1,9 mmol). Pevné látky se 10 minut proplachují N_2 . Poté se do reakční baňky pomalu přidají roztok 5-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolinu (12 g, 43 mmol) a 1-terc. butyl-4-piperazinkarboxylátu (9,67 g, 52 mmol) v THF. Reakční směs se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti a poté přes noc při teplotě 65 °C. Výsledný roztok se zředí etherem, filtruje přes polštářek celitu, promyje Et_2O (50 ml) a EtOAc (50 ml). Organické frakční složky se spojí, suší nad Na_2SO_4 , filtrují a třikrát chromatografují (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), čímž se získá 1,57 g (12 %) čistého produktu jako béžová pevná látka: t.t. 116 až 118 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$:

Vypočteno: C, 68,98; H, 7,40; N, 13,41

Nalezeno: C, 69,09; H, 7,33; N, 13,08

Meziprodukt 36c

1-terc. Butyl-4-(1-izochinolinyl)piperazinkarboxylát

Tato sloučenina se připraví postupem, který je popsán v meziproduktu 36a s výjimkou toho, že 5-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolin se nahradí 1-(trifluormethylsulfonyloxy)izochinolinem (9g 32,5 mmol) a získá se 2,33 g (25 %) voskovité pevné látky béžové barvy: t.t. 69 až 71 °C.

Meziprodukt 37a

5-(1-Piperazinyl)chinolin

K roztoku 1-terc.butyl-4-(5-chinolinyl)piperazinkarboxylátu (1,57 g, 5 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) se při teplotě 0 °C přidá předem ochlazený a promíchaný roztok TFA (10 ml), CH_2Cl_2 (20 ml) a MeOH (10 kapek). Reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Výsledný roztok se koncentruje, rozpustí v H_2O (5 ml) a CH_2Cl_2 (5 ml) a alkalizuje se pomocí NaHCO_3 (pH 9). Vodná část se extrahuje 6 x 100 ml EtOAc a koncentruje a získá se 1,0 g (100 %) žlutého oleje, který stáním ztuhne a již se nečistí.

Meziprodukt 37b

1-(1-Piperazinyl)chinolin

Tato sloučenina se připraví způsobem, který je popsán v meziproduktu 37a s výjimkou toho, že 1-terc.butyl-4-(5-chinolinyl)piperazinkarboxylát se nahradí 1-terc.butyl-4-(1-izochinolinyl)piperazinkarboxylátem (2,33 g, 7,4 mmol) a získá se 1,5 g (95 %) pevné látky béžové barvy: t.t. 127 až 130 °C.

Meziprodukt 38a

6-Methoxy-8-aminochinolin

K horké suspenzi 6-methoxy-8-nitrochinolinu v 100 ml směsi ethanol : kyselina octová : voda (2 : 2 : 1) se po částech přidají 3,0 g železného prášku. Reakční směs se zahřívá zhruba 2,5 hodiny při zpětném toku, poté se ochladí, filtruje přes celit a alkalizuje hydrogenuhličitanem sodným. Produkt se extrahuje etherem, suší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 175 (M+H+100).

Meziprodukt 38b

8-Amino-6-chlorchinolin

K horké suspenzi (0,800 g) 6-chlor-8-nitrochinolinu v 25 ml směsi ethanol : kyselina octová : voda (2 : 2 : 1) se po částech přidá 0,5 g železného prášku. Reakční směs se zahřívá zhruba 1,5 hodiny při zpětném toku, poté se ochladí, filtruje přes celit a alkalizuje uhličitanem sodným. Produkt se extrahuje etherem, suší se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 0,5 g sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 70 až 73 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 179 (M+H+).

Elementární analýzy pro $C_9H_7ClN_2$

Vypočteno: C, 60,52; H, 3,95; N, 15,68

Nalezeno: C, 60,82; H, 3,77; N, 15,96

Meziprodukt 39a

6-Methoxy-8-piperazinochinolin

6-Methoxy-8-aminochinolin (8,2 g) a bis(chlorethyl)aminhydrochlorid (9,0 g) se umístí do 70 ml chlorbenzenu a zahřívá při teplotě 135 °C za prudkého míchání 3 dny. Reakce neproběhne nikdy úplně. Směs se ochladí. Přidá se

voda a extrahuje se etherem. Vodná fáze se alkalizuje uhličitanem sodným a extrahuje ethylacetátem, suší a rozpouštědlo se odstraní. Surový produkt se filtruje přes 300 ml silikagelu za použití 10% MeOH/CH₂Cl₂, 20% MeOH/CH₂Cl₂ a poté 1% NH₄OH/80% MeOH/19% CH₂Cl₂ a získá se 1,5 g žádaného produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 244 (M+H, 100).

Meziprodukt 39b

6-Chlor-8-piperazinochinolin

8-Amino-6-chlorchinolin (0,980 g) a bis(chlorethyl)aminhydrochlorid (0,980 g) se umístí do 13 ml chlorbenzenu a zahřívá při teplotě 135 °C za prudkého míchání 5 dní. Reakční směs se ochladí umístěním do vody a extrahuje se etherem. Vodná fáze se alkalizuje uhličitanem sodným a znovu se extrahuje etherem, suší a rozpouštědlo se odstraní a získá se 0,400 g sloučeniny uvedené v názvu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 248 (M+H+).

Meziprodukt 39c

5-Chlor-8-piperazinochinolin

K roztoku 5-chlor-8-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolinu (1,0 g) v 15 ml chlorbenzenu se přidá přebytek piperazinu (1,0 g). Směs se zahřívá 2,5 dnů při teplotě 120 °C. Reakční směs se ochladí, vlije se do vody a produkt se extrahuje etherem, suší nad síranem hořečnatým a získá se 0,480 g produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 248 (M+H+, 100).

Meziprodukt 39d

5-Fluor-8-piperazinochinolin

K roztoku 5-fluor-8-(trifluormethoxysulfonyloxy)chinolinu (1g) v 5 ml chlorbenzenu se přidá přebytek piperazinu (2,0 g). Směs se zahřívá 2,5 dnů při teplotě 120 °C. Reakční směs se ochladí, vlije se do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se promyje zředěným NaOH, poté vodou, suší se a rozpouštědlo se odstraní. Produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 15% methanolu v methylenchloridu a poté směsí methanol : methylenchlorid : NH₄OH 79:20:1 a získá se 0,240 g produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 232 (M+H⁺, 100).

Meziprodukt 39e

8-Piperazinochinaldin

K roztoku 8-(trifluormethylsulfonyloxy)chinaldinu (7 g) v 25 ml chlorbenzenu se přidá K₂CO₃ (3,3 g) a přebytečný piperazin (10,0 g). Směs se zahřívá 3 dny při teplotě 130 °C. Reakční směs se ochladí, vlije se do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem a suší nad síranem hořečnatým. Produkt se chromatografuje na silikagelu za použití 20% methanolu v methylenchloridu a poté směsí methanol : methylenchlorid : NH₄OH 79:20:1 a získá se 3,2 g produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 228 (M+H⁺, 100).

Meziprodukt 39f

6-MeO-4-piperazinochinolin

K roztoku 6-MeO-4-(trifluormethoxysulfonyloxy)chinolinu (2g) v 10 ml acetonitrilu se přidá přebytečný piperazin (2g). Směs se zahřívá zhruba 1,5 hodiny při teplotě 70 °C. Přidá se voda a produkt se extrahuje ethylacetátem, suší a rozpouštědlo se

odstraní a získá se 2,5 g produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 308 (M+H+).

Meziprodukt 40a

6-Chlor-8-nitrochinolin

Roztok 1,0 g chlorchinolinu v 5 ml dýmavé kyseliny dusičné se zahřívá téměř při zpětném toku 2 dny. Reakční směs se ochladí, vlije se do ledové vody a neutralizuje se na pH zhruba 5 koncentrovaným hydroxidem amonným. Vytvořené sraženiny se filtrují a suší a získá se 0,600 g žádaného produktu: t.t. 149 až 155 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 209 (M+H+).

Meziprodukt 40b

5-Cl-8-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolin

K suspenzi 5-chlor, 8-hydroxychinolinu (8,95 g) v 100 ml CH₂Cl₂ se přidá TEA (20 ml). Suspenze se rozpustí a poté se ochladí na teplotu -15 °C. Za chlazení se kapku po kapce přidá roztok 21,1 g anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v 50 ml CH₂Cl₂. Poté, co je přidávání dokončeno, se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě -15 °C. Reakční směs se zředí CH₂Cl₂, promyje roztokem NaHCO₃, poté vodou, suší se a rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 15,0 g produktu: t.t. 80 až 83 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 312 (M+H, 100).

Elementární analýza pro

Vypočteno: C, 38,54; H, 1,62; N, 4,49

Nalezeno: C, 38,3; H, 1,73; N, 4,5

Meziprodukt 40c

5-Fluor-8-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolin

Ke studenému roztoku ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) 5-fluor-8-hydroxychinolinu (2,5 g) ve 20 ml CH_2Cl_2 se přidá TEA (6,3 ml). Ke studené směsi se za chlazení přidá kapku po kapce roztok 6,5 g anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v 10 ml CH_2Cl_2 . Poté, co je přidávání dokončeno, se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se zastaví přidáním vody a produkt se extrahuje etherem, suší a rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 3,4 g produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 296 ($M+H^+$, 100).

Meziprodukt 40d

8-(Trifluormethylsulfonyloxy)chinaldin

Ke studenému roztoku ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) 8-hydroxychinaldinu (11,5 g) v 50 ml CH_2Cl_2 se přidá TEA (29 ml). Ke studené směsi se za chlazení přidá kapku po kapce roztok 29,6 g anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v 50 ml CH_2Cl_2 . Poté, co je přidávání dokončeno, se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se zastaví přidáním vody a produkt se extrahuje etherem, suší a rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 20 g produktu. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 292 ($M+H^+$).

Meziprodukt 41

6-MeO-4-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolin

Ke studenému roztoku ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) 6-MeO, 4-hydroxychinolinu (5g) v 30 ml CH_2Cl_2 se přidá TEA (12 ml). Ke studené směsi se za chlazení přidá kapku po kapce roztok 12 g anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v 15 ml CH_2Cl_2 . Poté, co je přidávání dokončeno, se reakční směs míchá 1 hodinu při

teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se zastaví přidáním vody a produkt se extrahuje etherem, suší a rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 7 g produktu. MS (ES) $m(z)$ (relativní intenzita): 308 ($M+H^+$).

Meziprodukt 42a

1-Benzyl-4-(6-methoxy-2-methylchinolin-8-yl)piperazin

Směs 8-amino-6-methoxy-2-methylchinolinu (1,75 g, 9,30 mmol), N-benzylbisdichlorethanu (8,9 g, 38,3 mmol) a triethylaminu (6,5 ml, 46,6 mmol) v 1-butanolu (25 ml) se zahřívá 20 hodin při teplotě $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a poté se zředí ethylacetátem (50 ml) a vlije se do nasyceného vodného NaHCO_3 . Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným NaHCO_3 (50 ml) a solankou (50 ml), poté se suší nad bezvodým síranem sodným, filtrují a koncentrují ve vakuu. Přebytek 1-butanolu se azeotropuje s hexanem (2 x 500 ml). Mžikovou chromatografií na 5,5 x 18 cm SiO_2 (25% EtOAc/hexan) se získá 1,15 g (36 %) žlutého oleje, který stáním krystalizuje. Rekrystalizace z hexanů poskytne 0,898 g (28 %) analyticky čistého produktu jako žluté krystaly: t.t. $83\text{ až }85\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Elementární analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$

Vypočteno: C, 76,05; H, 7,25; N, 12,09

Nalezeno: C, 75,88; H, 7,37; N, 12,05

Meziprodukt 42b

1-Benzyl-4-(6-methoxy-3-methylchinolin-8-yl)piperazin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem, který je použit pro 1-benzyl-4-(6-methoxy-2-methylchinolin-8-yl)-

piperazin ale 8-amino-6-methoxy-3-methylchinolin (2,82 g, 15 mmol) nahradí 8-amino-6-methoxy-2-methylchinolin. Mžikovou chromatografií na 6 x 20 cm SiO₂ (25-30% EtOAc/hexany) a opětnou chromatografií směsných frakčních složek se získá 1,13 g (22 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá guma.

Krystalizace z hexanů poskytne 0,88 g analyticky čisté sloučeniny jako žluté krystaly: t.t. 112 až 113 °C.

Elementární analýza pro C₂₂H₂₅N₃O

Vypočteno: C, 76,05; H, 7,25; N, 12,09

Nalezeno: C, 75,83; H, 7,26; N, 12,07

Meziprodukt 42c

1-Benzyl-4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin

Směs 8-amino-6-methoxy-4-methylchinolinu (3,0 g, 15,9 mmol), N-benzylbisdichlorethanu (11,1 g, 48,0 mmol), triethylaminu (4,8 g, 48 mmol) a 1-butanolu se zahřívá 24 hodin při teplotě 100 °C. Reakční směs se vlije do 2,5 N vodného NaOH a extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (100 ml) a solankou (100 ml), poté se suší nad bezvodým síranem sodným, filtrují a koncentrují a získá se 12,0 g tmavě hnědého oleje. Mžikovou chromatografií na silikagelu (5% methanol/ethylacetát) se získá 2,3 g (42 %) sloučeniny uvedené v názvu jako hustý olej, který stáním tuhne: t.t. 154 až 155 °C.

Elementární analýza pro C₂₂H₂₅N₃O

Vypočteno: C, 76,05; H, 7,25; N, 12,09

Nalezeno: C, 75,92; H, 7,36; N, 11,96

Meziprodukt 43a

4-(6-Methoxy-2-methylchinolin-8-yl)piperazin

Směs 1-benzyl-4-(6-methoxy-2-methylchinolin-8-yl)piperazinu (0,527 g, 1,52 mmol), 10% Pd/C (0,20 g) a formiátu amonného (0,96 g, 15,2 mmol) v methanolu (10 ml) se zahřívá pod N₂ 3 hodiny při zpětném toku. Analýza TLC (35% EtOAc/hexan) indikuje, že zůstala pouze stopa výchozího materiálu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a poté se filtruje přes celit za promývání přebytečným methanolem. Filtrát se koncentruje, zředí se CH₂Cl₂ (50 ml) a promyje se nasyceným vodným NaHCO₃. Vodná vrstva se extrahuje CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a koncentrují ve vakuu, čímž se získá 0,37 g (95%) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutý olej, který se v následující reakci použije bez čištění.

Meziprodukt 43b

4-(6-Methoxy-3-methylchinolin-8-yl)piperazin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem, který je použit pro přípravu 4-(6-methoxy-2-methylchinolin-8-yl)-piperazinu ale 1-benzyl-4-(6-methoxy-3-methylchinolin-8-yl)-piperazin (0,32 g, 0,92 mmol) nahradí 1-benzyl-4-(6-methoxy-2-methylchinolin-8-yl)piperazin. Sloučenina uvedená v názvu se izoluje téměř v kvantitativním výtěžku a v následující reakci se použije po vyčištění.

Meziprodukt 43c

4-(6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin

Směs 1-benzyl-4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazinu (2,0 g, 5,76 mmol), methylenchloridu (50 ml) a vinylchlorformiátu (0,8 ml, 8,64 mmol) se zahřívá 4 hodiny při

zpětném toku. Směs se koncentruje, poté se rozpustí v 1:1 směsi dioxan/koncentrovaná HCl a 18 hodin se míchá při teplotě okolí. Reakční směs se alkalizuje přidáním 2,5 N vodného NaOH a extrahuje se ethylacetátem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (100 ml) a solankou (100 ml), poté se suší nad bezvodým síranem sodným, filtrují a koncentrují ve vakuu a získá se 0,6 g (47 %) sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 208 až 209 °C.

Elementární analýza pro $C_{15}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$

Vypočteno: C, 59,50; H, 6,99; N, 13,88

Nalezeno: C, 59,44; H, 7,09; N, 13,57

Meziprodukt 44a

1-Benzyl-4-(6-methoxy-5-methylchinolin-8-yl)piperazin

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je použit pro 1-benzyl-4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)-piperazin a získá se 3,0 g (56 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 129 až 133 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{25}N_3O$

Vypočteno: C, 76,05; H, 7,25; N, 12,09

Nalezeno: C, 75,61; H, 7,35; N, 11,97

Meziprodukt 44b

1-Benzyl-4-(6-methoxy-5-chlorchinolin-8-yl)piperazin

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je použit pro 1-benzyl-4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)-piperazin a získá se 1,9 g (35 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 138 až 140 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}ClN_3O$

Vypočteno: C, 68,56; H, 6,03; N, 11,42

Nalezeno: C, 68,26; H, 5,98; N, 11,45

Meziprodukt 45a

4-(6-Methoxy-5-methylchinolin-8-yl)piperazin

Směs methanolu (15 ml), 10% Pd/C (0,12 g), 1-benzyl-4-(6-methoxy-5-methylchinolin-8-yl)piperazinu (0,8 g, 2,3 mmol) a formiátu amonného (0,88 g, 13,9 mmol) se zahřívá 45 minut při zpětném toku. Reakční směs se filtruje přes celit a koncentruje se. Zbytek se zředí 1N vodným NaOH (50 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 75 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a solankou (50 ml), poté se suší nad bezvodým Na₂SO₄, filtrují a koncentrují a získá se 0,52 g (61 %) sloučeniny uvedené v názvu jako hustý olej. MS (ES) m/z: 258 (M+H+).

Meziprodukt 45b

4-(6-Methoxy-5-chlorchinolin-7-yl)piperazin

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je použit pro 4-(6-methoxy-5-methylchinolin-8-yl)piperazin a získá se 0,48 g (68 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu jako hustý olej. MS (ES) m/z: 278 (M+H+).

Meziprodukt 46

5-Brom-6-methoxychinolin

K roztoku 6-methoxychinolinu (5 g, 31,4 mmol) v kyselině octové (50 ml) se pomalu přidá čistý Br₂ (1,62 ml, 31,4 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí a poté se

vlije do ledu. Přidá se nasycený vodný hydrogensířičitan sodný a výsledná kaše se extrahuje do EtOAc (2 x 200 ml). Organické frakční složky se spojí, suší nad Na_2SO_4 , koncentrují a čistí sloupcovou chromatografií (5% MeOH/ CH_2Cl_2), čímž se získá 4,39 g sloučeniny uvedené v názvu jako acetátová sůl. Volná báze se připraví promytím soli 1N NaOH (50 ml) a H_2O (100 ml) a extrahováním do CH_2Cl_2 (200 ml). Organické frakční složky se koncentrují a získá se 3,89 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu jako růžová pevná látka.

Elementární analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$

Vypočteno: C, 50,45; H, 3,39; N, 5,88

Nalezeno: C, 50,34; H, 3,25; N, 6,09

Meziprodukt 47

4-Brom-2-nitrofenylamin

K roztoku 2-nitrofenylaminu (13,8 g, 100 mmol) v HOAc (150 ml) se přidá NBS (18 g, 101 mmol). Reakční směs se míchá a zahřívá 1 hodinu při zpětném toku. Studená reakční směs se vlije do H_2O (1000 ml) a míchá 15 minut. Výsledná oranžová kaše se filtruje a promyje H_2O (300 ml) a získá se 20,26 g (93 %) sloučeniny uvedené v názvu jako lesklá pevná látka oranžové barvy.

Elementární analýza pro $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_2$

Vypočteno: C, 33,21; H, 2,32; N, 12,91

Nalezeno: C, 33,15; H, 2,31; N, 12,75

Ref: Montash Chem EN 1994, 125, str. 723 - 730

Meziprodukt 48

6-Brom-8-nitrochinolin

Roztok kyseliny sírové se připraví přidáním H_2SO_4 (50 ml) do 250 ml baňky obsahující H_2O (20 ml) ochlazenou v ledové lázni.

K tomuto roztoku se přidá glycerol (12 ml, 16,5 mmol), sodná sůl m-nitrobenzensulfonové kyseliny (11,4 g, 5,06 mmol) a 4-brom-2-nitrofenylamin (10 g, 4,6 mmol). Reakční směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě 135 °C. Horká reakční směs se vlije do ledové H₂O, extrahuje do 50% MeOH/EtOAc (2 x 200 ml), suší nad Na₂SO₄ a koncentruje. Výsledná hnědá pevná látka se trituruje s EtOH a filtrací se získá 3,8 g (33 %) růžové pevné látky: t.t. 172 až 174 °C.

Elementární analýza pro C₉H₅BrN₂O₂

Vypočteno: C, 42,72; H, 1,99; N, 11,07

Nalezeno: C, 42,69; H, 1,85; N, 11,01

Ref: Mantash Chem EN 1994 125 str. 723 - 730

Meziprodukt 49

6-Brom-8-aminochinolin

K roztoku 6-brom-8-nitrochinolinu (4 g, 1,58 mmol) v EtOH/HOAc/H₂O (50ml/50ml/25ml) se přidá kovové železo (3,18 g, 5,69 mmol). Výsledný roztok se zahřívá 3 hodiny při teplotě zpětného toku. Ochlazená reakční směs se neutralizuje 2,5 N NaOH, filtruje se přes celit, čímž se odstraní pevné železo a promyje se EtOAc. Eluent se extrahuje do EtOAc (3 x 200 ml), spojí se, suší se nad Na₂SO₄ a koncentruje se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexany) a získá se 3,19 g (91 %) žluté pevné látky: t.t. 142 až 145 °C.

Elementární analýza pro C₉H₇BrN₂

Vypočteno: C, 48,46; H, 3,16; N, 12,56

Nalezeno: C, 48,04; H, 2,93; N, 12,36

Meziprodukt 50

8-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-6-bromchinolin

Volná báze bis(2-chlorethyl)benzylaminu (5,12 g, 19,3 mmol) se připraví promytím soli HCl 1 M NaOH (200 ml) a extrahováním do EtOAc. Výsledné organické fáze se suší nad Na₂SO₄ a koncentrují. Do této baňky se přidá 6-brom-8-aminochinolin (2,15 g, 9,6 mmol), n-BuOH (100 ml) a Et₃N (4 ml, 28,9 mmol). Výsledná reakční směs se míchá přes noc při teplotě 100 °C. Analýza TLC ještě vykazuje přítomnost výchozího aminu a proto se přidá další část bis(2-chlorethyl)benzylaminhydrochloridu (5 g). Reakční směs se zahřívá dalších 72 hodin. Ochlazená reakční směs se zprudka ochladí přidáním 1 M NaOH (200 ml) a extrahuje se do EtOAc (3 x 200 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄ a koncentrují se. Výsledný olej zlaté barvy se třikrát čistí sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexany), čímž se získá 1,2 g (33 %) viskózního oleje oranžové barvy, který stáním tuhne: t.t. 65 až 68 °C, MS (+) APCI m/z 382 [M+H]⁺.

Elementární analýza pro C₂₀H₂₀BrN₃.0,75H₂O

Vypočteno: C, 60,69; H, 5,48; N, 10,62

Nalezeno: C, 60,81; H, 5,02; N, 10,88

Meziprodukt 51

6-Brom-8-piperazin-1-ylchinolin

K roztoku 8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-6-bromchinolinu (1,6 g, 4,2 mmol) v dichlorethanu (50 ml) v atmosféře N₂ se přidá chlorethylchlorformiát (1,26 ml, 12,6 mmol) a reakční směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 80 °C a přes noc při teplotě okolí. Analýzou TLC nebyla pozorována žádná reakce a proto se přidá vinylchlorformiát (0,35 ml, 6,3 mmol) a reakční směs se zahřívá další 4 hodiny při teplotě 80 °C. Ochlazená reakční směs se vlije do H₂O a extrahuje se do CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) a

EtOAc (100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší nad Na_2SO_4 a nechají se přes noc v EtOAc. Organická vrstva se koncentruje a čistí sloupcovou chromatografií (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_4\text{OH}$), čímž se získá 1,03 g (84 %) hnědé pěny. MS (+) APCI m/z 292 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Meziprodukt 52

6-Hydroxy-8-nitrochinolin

Roztok 6-methoxy-8-nitrochinolinu (9 g, 44,1 mmol) v HBr (100 ml) se zahřívá přes noc při teplotě 110 °C. Přidá se další HBr (80 ml) a reakční směs se znovu zahřívá dalších 24 hodin. Ochlazená reakční směs se alkalizuje 2,5 N NaOH (800 ml) a extrahuje se do EtOAc (2 x 300 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 a čistí se sloupcovou chromatografií (50% EtOAc/hexan), čímž se získá 2,71 g (32 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. odbarvuje se při okolo 100 °C, MS (-) ESI m/z 189 $[\text{M} + \text{H}]^-$.

Meziprodukt 53

6-Ethoxy-8-nitrochinolin

Roztok 6-hydroxy-8-nitrochinolinu (2,5 g, 13,2 mmol), ethylbromidu (1,08 ml, 14,5 mmol) a K_2CO_3 (4 g, 26,4 mmol) v DMF (50 ml) se v atmosféře dusíku zahřívá 5 hodin při teplotě 40 °C. Ochlazená reakční směs se vlije do H_2O (200 ml) a extrahuje se do EtOAc (2 x 200 ml). Organické frakční složky se spojí, suší nad Na_2SO_4 a koncentrují. Na výslednou pevnou látku béžové barvy se působí 40% EtOAc/hexany a získá se 2,46 g (85 %) sloučeniny uvedené v názvu jako krystaly béžové barvy.

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

Vypočteno: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84

Nalezeno: C, 60,15; H, 4,50; N, 12,75

Meziprodukt 54

8-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetra-
hydrochinolin

Roztok 8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-6-methoxychinolinu (1 g, 3 mmol) v HOAc (100 ml) se přes noc hydrogenuje přes PtO₂ (300 mg) při 0,2812 MPa. Reakční směs se filtruje přes polštářek celitu a promyje se EtOAc (50 ml). Filtrát se koncentruje. Výsledný olej zlaté barvy se čistí sloupcovou chromatografií (10% MeOH/CH₂Cl₂+NH₄OH), čímž se získá 330 mg (45 %) viskózního oleje zlaté barvy. Analytický vzorek se připraví jako HCl sůl z EtOAc. ME EI m/z 247 M⁺.

Ref: J. Chem Soc Perkins I 1980 str. 1933 - 1939

Meziprodukt 55

[1,6]Naftyridin

Roztok kyseliny sírové se připraví přidáním H₂SO₄ (100 ml) do H₂O (57 ml), ochlazené v ledové lázni. K tomuto roztoku se přidá glycerol (33 ml, 457 mmol), sodná sůl m-nitrobenzensulfonové kyseliny (48 g, 212 mmol) a 4-aminopyridin (10 g, 106 mmol). Reakční směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě 135 °C. Ochlazená reakční směs se za chlazení v ledové lázni alkalizuje 2,5 N NaOH (500 ml) a extrahuje se do CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Organické frakční složky se spojí, suší nad Na₂SO₄ a koncentrují. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (5% MeOH/CH₂Cl₂), čímž se získá 5,04 g (36 %) produktu jako olej tmavě oranžové barvy. Analytický vzorek se připraví jako

HCl sůl z EtOAc a získá se nízkotavitelná pevná látka oranžové barvy. MS EI m/z 130 M^+ .

Ref: Chem Pharm Bull. 1971, 19, 9, str. 1751 - 1755

Meziprodukt 56

8-Brom-[1,6]naftyridin

K míchanému roztoku [1,6]naftyridinu (4,73 g, 36,4 mmol) v CCl_4 (200 ml) se dělicí nálevkou po kapkách přidá Br_2 (2,25 ml, 43,7 mmol) v CCl_4 (35 ml). Výsledný roztok se zahřívá 1 hodinu při zpětném toku. K roztoku, který byl zahříván při zpětném toku, se po kapkách přidá pyridin (2,94 ml, 36,4 mmol) v CCl_4 (30 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku přes noc. Ochlazená reakční směs se filtruje a pevné látky vyluhují 1 M NaOH 1 hodinu (200 ml). Zásaditý roztok se extrahuje do CH_2Cl_2 (2 x 200 ml), organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 a koncentrují se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (10% EtOAc/ CH_2Cl_2), čímž se získá 2,03 g (27 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté krystaly: t.t. 79 až 81 °C.

Elementární analýza pro $C_8H_5BrN_2$

Vypočteno: C, 45,91; H, 2,41; N, 13,40

Nalezeno: C, 45,72; H, 2,34; N, 13,36

Ref: JOC 1968, 33, 4, str. 1384 - 1387

Meziprodukt 57

8-Piperazin-1-yl-[1,6]naftyridin

Do vysušené 100 ml zkumavky se v atmosféře dusíku přidá 8-brom-[1,6]naftyridin (1,3 g, 6,2 mmol), piperazin (3,21 g, 37,3 mmol) a terc.butoxid sodný (900 mg, 9,33 mmol). Pevné

látky se suspendují v bezvodých o-xylenech (40 ml) a přidají se Pd(dba) (285 mg, 5 mol %) a P(terc.Bu)₃ (0,31 ml, 1,24 mmol). Reakční směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě 120 °C. Ochlazená reakční směs se vlije do H₂O (100 ml) a extrahuje se do EtOAc (1 x 100 ml) a CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se a výsledný olej se chromatografuje (10% MeOH/CH₂Cl₂+NH₄OH), čímž se získá 470 mg (35 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olej tmavě zlaté barvy. Analytický vzorek se připraví jako HCl sůl z EtOAc a získá se hnědá pevná látka: t.t., rozklad okolo 200 °C. MS (+) APCI m/z 215 [M+H]⁺.

Ref: Tet. Lett. 1998, 39, str. 617 - 620

Meziprodukt 58

Ethylester 4-(6-methylaminochinolin-8-yl)piperazin-1-karboxylové kyseliny

Do suché 25 ml baňky s kulatým dnem se přidá Cs₂CO₃ (1,55 g, 4,76 mmol), BINAP (300 mg, 3 mol %), Pd(OAc)₂ (100 mg, 3 mol %) a směs se udržuje přes noc ve vakuu. Do této reakční nádoby se v atmosféře dusíku přidají 8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-6-bromchinolin (1,3 g, 3,4 mmol), bezvodý toluen (12 ml) a benzylmethylamin (0,53 ml, 4,1 mmol). Reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě 100 °C. Ochlazená reakční směs se zředí Et₂O (15 ml), filtruje se, aby došlo k odstranění pevných látek, promyje se EtOAc (10 ml) a koncentruje se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexany), čímž se získá 830 mg (59 %) benzyl-[8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-chinolin-6-yl]methylaminu jako oranžová pěna.

K roztoku benzyl-[8-(4-benzylpiperazin-1-yl)chinolin-6-yl]-methylaminu (800 mg, 1,89 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (100 ml) se

přidá vinylchlorformiát (0,48 ml, 5,68 mmol) a směs se zahřívá při zpětném toku přes noc. Přidá se další podíl vinylchlorformiátu (0,48 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku dalších 24 hodin. Ochlazená reakční směs se zředí H_2O (50 ml) a extrahuje se do CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se suší nad Na_2SO_4 , filtrují se a koncentrují se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (40% EtOAc/hexany), čímž se získá 600 mg monodebenzylovaného produktu. Tento materiál se rozpustí v EtOH (100 ml) a přidají se 10% Pd/C (150 mg) a formiát amonný (244 mg, 4,5 mmol). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc. Přidá se další formiát amonný (250 mg) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku dalších 72 hodin. Ochlazená reakční směs se filtruje přes polštářek celitu, promyje EtOAc (200 ml), koncentruje se a čistí se sloupcovou chromatografií (10% MeOH/ CH_2Cl_2) a získá se 400 mg sloučeniny uvedené v názvu jako olej tmavě zlaté barvy. Analytický vzorek se připraví jako HCl sůl z EtOAc jako pevná látka oranžové barvy: t.t., rozklad při okolo 85 °C. MS (+) APCI m/z 315 [M+H].

Meziprodukt 59

4-Methoxy-2,6-dinitrofenylamin

K míchanému roztoku HNO_3 (65 ml) se přidá 4-methoxy-2-nitrofenylamin (15 g, 89,3 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Tmavě červená sraženina se filtruje a promyje H_2O (400 ml), čímž se získá 10,01 (53 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Meziprodukt 60

7-Methoxychinoxalin-5-ylamin

Roztok 4-methoxy-2,6-dinitrofenylaminu (5 g, 23,5 mmol) v EtOH (200 ml) se 1 hodinu hydrogenuje přes 10% Pd/C (2 g) při 0,2812 MPa. Poté, co je ukončena absorpce H_2 , se reakční směs filtruje přes polštářek celitu, promyje se EtOAc (50 ml) a koncentruje se. Okamžitě se přidají glyoxal (8 ml, 704 mmol) a EtOH (50 ml) a reakční směs se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku. Ochlazená reakční směs se zředí H_2O (50 ml) a extrahuje se CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Organické fáze se spojí, suší nad Na_2SO_4 , filtrují se a koncentrují se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (10% MeOH/ CH_2Cl_2), čímž se získá 430 mg (10 %) produktu jako červený olej. Analytický roztok se připraví jako HCl sůl z EtOAc a získá se červená pevná látka.

Meziprodukt 61

(1-Oxypyridin-3-yl)acetonitril

Roztok 3-pyridilacetonitrilu (11 g, 93,1 mmol), HOAc (55 ml) a 30% H_2O_2 (17 ml) se zahřívá přes noc při teplotě 95 °C a 72 hodin při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá H_2O (50 ml) a výsledný roztok se koncentruje. Toto se opakuje s další H_2O (100 ml). K odstranění zbytků H_2O je použito toluenu (2 x 100 ml) a výsledná bílá pevná látka se suší ve vakuu přes noc, čímž se získá voskovitá pevná látka bílé barvy: t.t. 120 až 125 °C; MS (+) APCI m/z 135 $[M+H]^+$.

Ref: JACS 1959, 81 str. 740 - 743

Meziprodukt 62

3-Kyanmethylpyridin-2-karbonitril

K suspenzi (1-oxypyridin-3-yl)acetonitrilu (10 g, 75 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 se v atmosféře dusíku přidá

trimethylsilylkyanid (10,95 ml, 82 mmol) a dimethylkarbamoylchlorid (7,55 ml, 82 mmol). Reakční směs se zahřívá 72 hodin při teplotě místnosti a poté se koncentruje. Ke zbytku se přidá EtOAc (100 ml) a organická fáze se promyje 1M NaOH, suší se nad Na_2SO_4 , filtruje se a koncentruje se. Výsledná pevná látka se čistí sloupcovou chromatografií (50% EtOAc/hexany), čímž se získá 7,08 g (66 %) žluté pevné látky: t.t. 48 až 51 °C; MS (+) APCI m/z 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ref: WO 9818796

Meziprodukt 63

6-Methoxy-[1,7]naftyridin-8-ylamin

Do suché 250 ml baňky se v atmosféře dusíku přidá bezvodý MeOH (200 ml). Kovový Na (1,07 g, 44 mmol) se odváží do malé kádinky obsahující hexan a poté se přenese do reakční nádoby. Sodík se rozpustí a poté se k reakční směsi přidá 3-kyan-methylpyridin-2-karbonitril (5,3 g, 37 mmol) rozpuštěný v bezvodém MeOH (10 ml). Výsledný roztok se zahřívá 3 hodiny při teplotě 80 °C a poté se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se koncentruje, aby došlo k odstranění MeOH a extrahuje se do CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Organické fáze se spojí, suší nad Na_2SO_4 , filtrují, koncentrují a neúspěšně chromatografují (2% MeOH/ CH_2Cl_2). Smíšené frakční složky se spojí a rekrystalizují z EtOAc/hexany, čímž se získá 1,16 g (18 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá pevná látka. Matečný louh se znovu chromatografuje (50% EtOAc/hexany), čímž se získá dalších 560 mg (9 %) produktu: t.t., rozklad při okolo 110 °C; MS (+) APCI m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ref: Tet. Lett. 1975 str. 173 - 174

Meziprodukt 64

6-Methoxy-8-piperazin-1-yl-[1,7]naftyridin

Roztok 6-methoxy-[1,7]naftyridin-8-ylaminu (2,25 g, 12,8 mmol), bis(2-chlorethyl)benzylaminu (10,25 g, 38,6 mmol) a Et_3N (5,34 ml, 38,6 mmol) v BuOH (100 ml) se zahřívá 72 hodin při teplotě 100 °C. Ochlazená reakční směs se vlije do H_2O (100 ml) a 2,5 N NaOH (100 ml) a extrahuje se do EtOAc (2 x 200 ml). Organické fáze se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , filtrují se a koncentrují se. Výsledný olej se dvakrát čistí sloupcovou chromatografií (10% MeOH/ CH_2Cl_2), čímž se získá olej tmavě zlaté barvy s příměsí BuOH. Tento olej se rozpustí v EtOH (50 ml) a 10% Pd/C (390 mg) a přidá se formiát amonný (730 ml). Reakční směs se zahřívá 2,5 hodiny při teplotě 80 °C. Ochlazená reakční směs se filtruje přes polštářek celitu a promyje se EtOAc (50 ml). Organická fáze se koncentruje a čistí sloupcovou chromatografií (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_4\text{OH}$), čímž se získá 270 mg sloučeniny uvedené v názvu jako olej tmavě oranžové barvy. Analytický vzorek se připraví jako HCl sůl z EtOAc.

Meziprodukt 65

4-Piperazin-1-yl-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on

K roztoku 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-onu (1 g, 3,2 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (50 ml) se v atmosféře dusíku přidá vinylchlorformiát (0,41 ml, 4,87 mmol). Reakční směs se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku a poté se přidá druhý podíl vinylchlorformiátu (0,41 ml). Reakční směs se zahřívá další 3 hodiny při zpětném toku. Ochlazená reakční směs se koncentruje a ke zbytku se přidají dioxan (25 ml) a koncentrovaná HCl (25 ml). Výsledný roztok se míchá 72 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se alkalizuje 2,5 N NaOH (300 ml) a extrahuje se v MeOH/EtOAc (2 x 200 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 a koncentrují se.

Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií, čímž se získá 393 mg (46 %) jako sůl oxalátu. MS (+) ESI m/z 219 $[M+H]^+$.

Meziprodukt 66

6-Methoxy-1H-indol-4-ylamin

K roztoku 5-methoxy-2-methyl-1,3-dinitrobenzenu¹ (3,28 g, 15 mmol) v 15 ml suchého N,N-dimethylformamidu se přidá dimethylacetal N,N-dimethylformamidu (6,16 ml, 45 mmol) a pyrrolidin (1,3 ml, 15 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě 120 °C tak dlouho, dokud analýza TLC nevykazuje úplnou spotřebu 5-methoxy-2-methyl-1,3-nitrobenzenu. N,N-Dimethylformamid se odstraní ve vakuu, čímž se získá tmavě červený materiál, který se rozpustí v suchém benzenu a 4 hodiny se hydrogenuje s 10% Pd/C (0,1 g) při 0,3515 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (25% ethylacetát/hexan) se získá 1,0 g (40 %) žádaného produktu jako žlutá pevná látka: t.t. 83 až 86 °C; MS EI m/e 162.

Meziprodukt 67

4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-6-methoxy-1H-indol

Roztok 6-methoxy-1H-indol-4-ylaminu (0,76 g, 4,7 mmol) a bis(2-chlorethyl)benzylaminu (2,72 g, 11,7 mmol) v 1-butanolu (20 ml) se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a poté se vlije do vodného roztoku uhličitanu sodného. Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (30% ethylacetát/hexan) se získá 0,60 g (40 %) produktu jako šedivý olej. MS (+) APCI $(M+H)^+$ m/e 322.

Meziprodukt 68

6-Methoxy-4-piperazin-1-yl-1H-indol

Směs 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-6-methoxy-1H-indolu (0,37 g, 1,1 mmol), 10% Pd/C (0,05 g) a formiátu amonného (0,15 g, 2,2 mmol) v ethanolu (20 ml) se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (10% methanol/methylenchlorid plus hydroxid amonný) se získá 0,2 g (75 %) produktu jako žlutá pěna. MS (EI) m/e 231.

Příklad 1a

3-[cis-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol

Roztok 4-(1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,53 g, 2,5 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (0,5 g, 2,5 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,78 g, 3,5 mmol) a kyseliny octové (0,14 ml, 2,5 mmol) v 1,2-dichlormethanu (11 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (10 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje se solankou (3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 0,52 (53 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 85 až 87 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 198 až 200 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}H_4.HCl$

Vypočteno: C, 68,25; H, 7,38; N, 12,25

Nalezeno: C, 68,12; H, 7,16; N, 11,93

Příklad 1b

3-[trans-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 21% výtěžku (0,21 g) jako bílá pevná látka: t.t. 105 až 107 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 305 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}N_4 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 68,25; H, 7,38; N, 12,25

Nalezeno: C, 68,12; H, 7,16; N, 11,93

Příklad 2a

4-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Roztok 4-(4-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,88 g, 3,8 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (0,7 g, 3,5 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,1 g, 5,2 mmol) a kyseliny octové (0,4 ml, 7 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (10 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje se solankou (3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (5-7% methanol-ethylacetát) se získá 1,14 g (79 %) produktu jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 283 až 285 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}FN_4 \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 68,26; H, 6,72; N, 12,25

Nalezeno: C, 68,16; H, 6,74; N, 12,04

Příklad 2b

4-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-
-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer
v 17% výtěžku (0,24 g) jako bílá pevná látka: t.t. 206 až 208
°C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 297 až 299 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}FN_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 66,30; H, 6,85; N, 11,90

Nalezeno: C, 66,17; H, 6,51; N, 11,70

Příklad 3a

5-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-
-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podobným postupem k tomu, který je
popsán v příkladu 2 s výjimkou toho, že 4-(4-fluor-1H-indol-3-
-yl)cyklohexanon se nahradí 4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-
cyklohexanonem (0,56 g, 2,5 mmol), čímž se získá 0,54 g (52 %)
produktu jako bílá pevná látka: t.t. 108 až 110 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 215 až 217 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}FN_4 \cdot HCl \cdot 0,36C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 67,37; H, 6,88; N, 11,45

Nalezeno: C, 67,18; H, 6,72; N, 11,18

Příklad 3b

5-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-
-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 30% výtěžku (0,31 g) jako bílá pevná látka: t.t. 112 až 114 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 280 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}FN_4 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 66,81; H, 6,81; N, 11,99

Nalezeno: C, 66,44; H, 6,66; N, 11,74

Příklad 4a

6-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 2 s výjimkou toho, že 4-(4-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanon se nahradí 4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanonem (1,15 g, 5,0 mmol), čímž se získá 1,06 g (51 %) produktu jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 250 až 252 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}FN_4 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 67,37; H, 6,88; N, 11,45

Nalezeno: C, 67,18; H, 6,72; N, 11,18

Příklad 4b

6-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 27% výtěžku (0,55 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 319 až 320 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}FN_4 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 66,81; H, 6,81; N, 11,99

Nalezeno: C, 66,44; H, 6,66; N, 11,74

Příklad 5a

5-Brom-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 2 s výjimkou toho, že 4-(4-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanon se nahradí 4-(5-brom-1H-indol-3-yl)cyklohexanone

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 276 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}BrN_4.HCl$

Vypočteno: C, 60,23; H, 5,93; N, 10,81

Nalezeno: C, 59,95; H, 5,83; N, 10,64

Příklad 5b

5-Brom-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 24% výtěžku (0,29 g).

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. > 300 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}BrN_4.HCl$

Vypočteno: C, 60,75; H, 5,88; N, 10,90

Nalezeno: C, 60,38; H, 5,89; N, 10,61

Příklad 6a

5-Chlor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-1H-indol

Roztok 4-(5-chlor-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,78 g, 3,1 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (0,6 g, 3 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,95 g, 4,5 mmol) a kyseliny octové (0,34 ml, 6 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (10 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje se solankou (3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 0,84 g (65 %) produktu jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 283 až 285 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}ClN_4 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 65,46; H, 6,69; N, 11,45

Nalezeno: C, 65,14; H, 6,73; N, 11,33

Příklad 6b

5-Chlor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 24% výtěžku (0,32 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 314 až 315,5 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}ClN_4 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 65,65; H, 6,60; N, 11,62

Nalezeno: C, 65,50; H, 6,50; N, 11,30

Příklad 7a

3-{4-[(1,4-cis)-4-(1H-Indol-4-yl)piperaziny]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladu 2 s výjimkou toho, že 4-(4-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanon se nahradí 4-(5-kyan-1H-indol-3-yl)cyklohexanonem (0,71 g, 3,0 mmol), čímž se získá 0,38 g (30 %) produktu.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 216 až 218 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}N_5 \cdot HCl \cdot 0,33C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 66,25; H, 6,94; N, 13,64

Nalezeno: C, 66,05; H, 6,54; N, 13,28

Příklad 7b

3-{4-[(1,4-trans)-4-(1H-Indol-4-yl)piperaziny-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 25% výtěžku (0,32 g).

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. >310 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}N_5 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 68,48; H, 6,71; N, 14,79

Nalezeno: C, 68,43; H, 6,54; N, 14,63

Příklad 8a

5-Methoxy-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol

Roztok 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (1,2 g, 5 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (1 g, 5 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,47 g, 6,2 mmol) a kyseliny octové (0,28 ml, 4 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (10 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje se solankou

(3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (2,5% methanol-ethylacetát) se získá 1,18 g (55 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 105 až 108 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 283 až 285 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{32}N_4O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 68,55; H, 7,03; N, 11,85

Nalezeno: C, 68,86; H, 7,29; N, 11,76

Příklad 8b

5-Methoxy-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]-cyklohexyl]-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 20% výtěžku (0,43 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 194 až 196 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{32}N_4O \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$

Vypočteno: C, 66,65; H, 7,15; N, 11,52

Nalezeno: C, 66,65; H, 7,15; N, 11,44

Příklad 9a

3-[cis-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-2-methyl-1H-indol

Roztok 4-(1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (1,44 g, 6,33 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (1,27 g, 6,33 mmol), triacetyltetrahydroboritanu sodného (1,88 g, 8,86 mmol) a kyseliny octové (0,76 mg, 12,6 mmol) v 1,2-dichlorethanu (100 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (80 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 300 ml) a promyje se solankou

(150 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se ne zcela bílá pevná látka. Triturací pevné látky s vroucím methylenchloridem (80 ml) a následnou filtrací se získá 0,88 g bílé pevné látky. Matečný louh se koncentruje a chromatografuje (2% methanol-methylenchlorid), čímž se získá dalších 0,18 g (celkový výtěžek 40,7 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 279 až 280 °C.

HCl sůl se připraví v etahnolu: t.t. 200 až 203 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{33}N_4 \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 64,99; H, 7,17; N, 11,23

Nalezeno: C, 65,05; H, 7,07; N, 11,23

Příklad 9b

3-[trans-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-2-methyl-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cisizomer v 25,7% výtěžku (0,67 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. >310 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{32}N_4 \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 66,82; H, 7,06; N, 11,54

Nalezeno: C, 66,84; H, 6,87; N, 11,37

Příklad 10a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladu 2 s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanon se nahradí 4-(1H-3-pyrrolo[2,3-b]pyridyl)-

cyklohexanonem (1,52 g, 7,1 mmol) v 27% (0,79 g) výtěžku jako bílá pevná látka.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. >250 °C (rozloženo).

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 3HCl$

Vypočteno: C, 58,49; H, 6,38; N, 13,64

Nalezeno: C, 58,47; H, 6,52; N, 12,91

Příklad 10b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-
-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 9% výtěžku (0,26 g) jako bílá pevná látka: t.t. >250 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 3HCl$

Vypočteno: C, 56,50; H, 6,54; N, 13,18

Nalezeno: C, 56,45; H, 6,63; N, 12,98

Příklad 11

6-Fluor-1-methyl-3-{cis-4-[4-(1-methyl-1H-indol-4-yl)-1-
-piperaziny]cyklohexyl}-1H-indol

K roztoku 3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-
-1H-indolu (0,27 g, 0,65 mmol) v bezvodém N,N-dimethyl-
formamidu (4 ml) se při teplotě místnosti přidá hydrid sodný
(33,7 mg, 0,84 mmol). Směs se míchá 30 minut při teplotě
místnosti a poté se k výše uvedenému roztoku přidá jodmethan.
Výsledná směs se míchá další 0,5 hodiny, poté se vlije do vody
(80 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 80 ml). Organická
vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se.
Chromatografií (20% aceton-hexany) se získá 0,93 g (55 %)

produktu ve formě oleje, který zahříváním v ethanolu poskytne bílou pevnou látku: t.t. 188 až 190 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 253 až 254 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{33}N_4F.HCl.0,5H_2O$

Vypočteno: C, 68,62; H, 7,20; N, 11,43

Nalezeno: C, 68,98; H, 6,80; N, 11,47

Příklad 12a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-methyl-3-indolyl)cyklohexanonu (0,75 g, 3 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (0,6 g, 3 mmol), triacetytetrahydroboritanu sodného (0,95 g, 4,5 mmol) a kyseliny octové (0,34 ml, 6 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (10 ml), extrahuje se methylenchloridem (3 x 60 ml) a promyje se solankou (3 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 0,73 g (56 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 274 až 275 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 285,5 až 288 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}N_5.2HCl.H_2O$

Vypočteno: C, 68,35; H, 6,97; N, 14,23

Nalezeno: C, 68,51; H, 6,65; N, 14,06

Příklad 12b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 33% výtěžku (0,42 g) jako bílá pevná látka: t.t. 239 až 240 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 286 až 288 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}N_5 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 64,73; H, 6,60; N, 13,65

Nalezeno: C, 64,55; H, 6,42; N, 13,41

Příklad 13a

1-Ethyl-3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-ethylindol-3-yl)cyklohexanonu (1,5 g, 5,6 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (1,19 g, 5,9 mmol), triacetytetrahydroboritanu sodného (1,73 g, 8,2 mmol) a kyseliny octové (0,9 ml, 15 mmol) v 1,2 dichlorethanu (30 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (10 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 80 ml) a promyje se solankou (3 x 80 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (2,5% methanol-ethylacetát) se získá 0,98 g (39 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 226 °C (rozklad).

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 245 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{33}N_5 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 65,84; H, 6,76; N, 13,24

Nalezeno: C, 65,97; H, 6,74; N, 13,40

Příklad 13b

1-Ethyl-3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 19% výtěžku (0,48 g) jako pevná látka světle hnědé barvy: t.t. rozkládá se při 110 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 250 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{29}H_{33}N_5 \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 66,40; H, 6,73; N, 13,35

Nalezeno: C, 66,32; H, 6,67; N, 13,10

Příklad 14a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-propyl-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-n-propylindol-3-yl)cyklohexanonu (1,68 g, 6 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (1,27 g, 6,3 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,84 g, 8,9 mmol) a kyseliny octové (0,94 ml, 16 mmol) v 1,2-dichlorethanu (80 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 0,42 g (15 %) produktu jako bílý prášek.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 200 až 206 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{35}N_5 \cdot 2HCl \cdot 0,75H_2O$

Vypočteno: C, 65,27; H, 7,03; N, 12,69

Nalezeno: C, 65,18; H, 6,97; N, 12,68

Příklad 14b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-propyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 14% výtěžku (0,39 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. rozklad při >245 °C.

Vypočteno: C, 66,90; H, 6,93; N, 13,00

Nalezeno: C, 66,68; H, 6,97; N, 12,96

Příklad 15a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-izopropyl-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-n-propylindol-3-yl)cyklohexanonu (1,68 g, 6 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (1,27 g, 6,3 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,84 g, 8,9 mmol) a kyseliny octové (0,94 ml, 16 mmol) v 1,2-dichlorethanu (80 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 0,49 g (18 %) produktu jako bílý prášek.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 285 až 286 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{35}N_5 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 70,50; H, 7,30; N, 13,70

Nalezeno: C, 70,65; H, 7,16; N, 13,45

Příklad 15b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-izopropyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 12% výtěžku (0,34 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. rozklad při >245 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{35}N_5 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 66,90; H, 6,93; N, 13,00

Nalezeno: C, 66,68; H, 6,97; N, 12,96

Příklad 16a

1-Benzyl-3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-benzylindol-3-yl)cyklohexanonu (2,97 g, 9 mmol), 1-(indol-4-yl)piperazinu (1,94 g, 9,6 mmol), triacetyxytetrahydroboritanu sodného (2,7 g, 13 mmol) a kyseliny octové (1 ml, 24 mmol) v 1,2-dichlorethanu (50 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (25-50% ethylacetát-hexany) se získá 1,71 g (37 %) produktu jako bílý prášek.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. rozklad při >245 °C.

Elementární analýza pro $C_{34}H_{35}N_5 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 68,56; H, 6,43; N, 11,76

Nalezeno: C, 68,93; H, 6,55; N, 11,52

Příklad 16b

1-Benzyl-3-{(1,4-trans)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

08.10.01

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 15% výtěžku (0,68 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. >240 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{34}H_{35}N_5 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 69,08; H, 6,40; N, 11,85

Nalezeno: C, 69,09; H, 6,17; N, 11,80

Příklad 17

1-Methyl-3-{(1,4-cis)-4-[4-(1-methyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K suspenzi hydridu sodného (60%, 95 mg, 2,4 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu se přidá roztok 3-{(1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu (0,52 g, 1,2 mmol) v 10 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti.

K výše uvedené reakční směsi se přidá jodmethan. Směs se míchá dalších 30 minut při teplotě místnosti a reakce se poté zastaví přidáním ledové vody. Směs se extrahuje methylenchloridem (150 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Chromatografií (methanol-methylenchlorid-ethylacetát; 1 : 1 : 8) se získá 0,53 g (99 %) produktu jako růžová pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 252 až 255 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{33}N_5 \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 66,40; H, 6,73; N, 13,35

Nalezeno: C, 66,64; H, 6,82; N, 13,21

Příklad 18

5-Fluor-3-{(cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,35 g, 1,5 mmol), 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (0,29 g, 1,5 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,47 g, 2,1 mmol) a kyseliny octové (0,05 ml, 1,5 mmol) v 1,2-dichlorethanu (8 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (pH > 9) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 0,34 g (56 %) produktu jako bílá pevná látka.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 170 až 172 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{30}FN_3O \cdot HCl$

Vypočteno: C, 66,95; H, 7,08; N, 9,37

Nalezeno: C, 66,93; H, 7,08; N, 9,29

Příklad 19a

5-Fluor-3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 18 s výjimkou toho, že 1-(2-methoxyfenyl)piperazin se nahradí 1-(2-methoxyfenyl)piperidinem (1,0 g, 5,2 mmol), čímž se získá 1,34 g produktu v 63% výtěžku.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 245 až 250 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{31}FN_2O \cdot HCl \cdot 0,09C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 69,09; H, 7,36; N, 6,20

Nalezeno: C, 66,19; H, 7,18; N, 6,08

Příklad 19b

5-Fluor-3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 20% výtěžku (0,43 g).

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 297 až 299 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{31}FN_2O \cdot HCl \cdot 0,08C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 70,49; H, 7,28; N, 6,32

Nalezeno: C, 70,17; H, 7,30; N, 6,10

Příklad 20a

5-Methoxy-3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 18 s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)-cyklohexanon se nahradí 4-(5-methoxy-1-indol-3-yl)cyklohexanonem (1,2 g, 5 mmol), čímž se získá 1,18 g (55 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 105 až 108 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 198 až 199 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 68,48; H, 7,52; N, 9,21

Nalezeno: C, 68,31; H, 7,54; N, 9,08

Příklad 20b

5-Methoxy-3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 20% výtěžku (0,43 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 195 až 197 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 68,48; H, 7,52; N, 9,21

Nalezeno: C, 68,18; H, 7,50; N, 9,11

Příklad 21

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 18 s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanon se nahradí 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]-3-pyridyl)-cyklohexanonem (1,71 g, 7,9 mmol) v 42% výtěžku (1,34 g) jako bílá pevná látka: t.t. 170 až 172 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 259 až 261 °C.

Elementární analýza pro $C_{24}H_{30}N_4 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 65,44; H, 7,44; N, 12,72

Nalezeno: C, 65,60; H, 7,36; N, 12,22

Příklad 22a

5-Fluor-3-{(cis)-4-[4-(5-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (1,1 g, 4,8 mmol), 1-(2-methoxy-5-fluorfenyl)piperazinu (1,0 g, 4,8 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,5 g, 7,1 mmol) a kyseliny octové (0,27 ml, 4,7 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (pH > 9) a reakční směs se

extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (10% methanol-ethylacetát) se získá 1,16 g (53 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 152 až 153 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 171 až 174 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}F_2N_3O \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 59,17; H, 6,36; N, 8,28

Nalezeno: C, 59,20; H, 6,33; N, 8,09

Příklad 22b

5-Fluor-3-{(trans)-4-[4-(5-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 12% výtěžku (0,25 g) jako bílá pevná látka: t.t. 64 až 67 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 272 až 273,5 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}F_2ON_3 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 63,75; H, 6,64; N, 8,92

Nalezeno: C, 63,77; H, 6,41; N, 8,75

Příklad 23a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-4-fluor-1H-indol

Roztok 4-(4-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,71 g, 3,1 mmol), 5-(1-piperaziny)benzodioxanu (0,77 g, 3,5 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,98 g, 4,6 mmol) a kyseliny octové (0,28 g, 4,6 mmol) v 1,2-dichlorethanu (70 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (100 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml). Organická vrstva se

suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se.

Chromatografií (1% methanol-ethylacetát) se získá 0,8 g (53 %) produktu jako bílá pěna, která se rozpustí v teplém ethanolu (15 ml) a krystalizuje se, čímž se získá bílá pevná látka:

t.t. 194 až 195,5 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 215 až 220 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}FN_3O_2 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 61,42; H, 6,34; N, 8,62

Nalezeno: C, 61,15; H, 6,29; N, 8,04

Příklad 23b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-4-fluor-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 14% výtěžku (0,21 g) jako bílá pěna, která se rekrystalizuje v ethanolu, čímž se získá bílá pevná látka: t.t. 188 až 190 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}FO_2N_3$

Vypočteno: C, 71,70; H, 6,94; N, 9,65

Nalezeno: C, 71,33; H, 7,03; N, 9,55

Příklad 24a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-5-fluor-1H-indol

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (1,06 g, 4,6 mmol), 5-(1-piperazinyl)benzodioxanu (1,14 g, 5,2 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,46 g, 6,9 mmol) a kyseliny octové (0,41 g, 6,9 mmol) v 1,2-dichlorethanu (80 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním nasyceného hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a

reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml).

Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Chromatografií (1% methanol-ethylacetát) se získá 1,06 g (53 %) produktu jako olej, který ztuhne a získá se bílá pevná látka: t.t. 106 až 106 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 222 až 225 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,2H_2O$

Vypočteno: C, 60,88; H, 6,39; N, 8,19

Nalezeno: C, 60,85; H, 6,03; N, 8,13

Příklad 24b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-5-fluor-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 27% výtěžku (0,53 g) jako bílá pevná látka: t.t. 295 až 297 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 295 až 297 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}FO_2N_3 \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 61,42; H, 6,34; N, 8,26

Nalezeno: C, 61,22; H, 6,19; N, 8,13

Příklad 25a

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-6-fluor-1H-indol

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,77 g, 3,0 mmol), 5-(1-piperaziny)benzodioxanu (0,78 g, 3,0 mmol), kyantetrahydroboritanu sodného (0,2 g, 3,0 mmol) v ethanolu (100 ml) se míchá 48 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním hydroxidu draselného (0,4 g). Methanol se

odstraní ve vakuu, zbytek se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml) a promyje se solankou. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Chromatografií (1% methanol-ethylacetát) se získá 0,24 g (18 %) produktu jako žlutá pevná látka.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 228 až 230 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,6C_2H_6O$

Vypočteno: C, 61,37; H, 6,38; N, 8,22

Nalezeno: C, 61,19; H, 6,32; N, 8,29

Příklad 25b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-6-fluor-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 8% výtěžku (0,11 g) jako olej.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 309 až 310 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{30}FO_2N_3 \cdot 2HCl \cdot 0,08C_4H_8O$

Vypočteno: C, 61,42; H, 6,34; N, 8,26

Nalezeno: C, 61,22; H, 6,19; N, 8,13

Příklad 26a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,60 g, 2,5 mmol), 5-(1-piperazinyl)benzodioxanu (0,55 g, 2,5 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,78 g, 3,5 mmol) a kyseliny octové (0,14 g, 2,5 mmol) v 1,2-dichlorethanu (11 ml) se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N sodíku (100 ml) a reakční směs se extrahuje

methylenchloridem (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se. Chromatografií (1% methanol-ethylacetát) se získá 0,46 g (41 %) produktu.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 300 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 0,07C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 65,84; H, 6,65; N, 11,38

Nalezeno: C, 65,65; H, 6,47; N, 11,11

Příklad 26a

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 31% výtěžku (0,34 g).

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 300 °C (rozklad).

Elementární analýza pro $C_{27}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 0,08C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 66,43; H, 6,69; N, 11,34

Nalezeno: C, 66,57; H, 7,02; N, 10,85

Příklad 27a

8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,54 g, 2,3 mmol), 8-(piperazin-1-yl)chinolinu (0,5 g, 2,3 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,75 g, 3,5 mmol) a kyseliny octové (0,27 ml, 4,7 mmol) v 1,2 dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem

sodným a filtruje se. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 0,46 g (46 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 122 až 125 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 209 až 212 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4 \cdot 3HCl$

Vypočteno: C, 66,28; H, 6,00; N, 10,42

Nalezeno: C, 60,23; H, 6,29; N, 10,21

Příklad 27b

8-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 25% výtěžku (0,25 g) jako bílá pevná látka: t.t. 207,5 až 209 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 286 až 288 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 64,67; H, 6,23; N, 11,17

Nalezeno: C, 64,74; H, 6,27; N, 11,06

Příklad 28

8-{4-(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

K suspenzi hydridu sodného (60%, 0,03 g, 0,76 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (4 ml) se při teplotě místnosti přidá 8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin (0,25 g, 0,58 mmol) v 6 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se k výše uvedenému roztoku přidá jodmethan (0,044 ml, 0,7

mmol). Výsledná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a reakce se zastaví přidáním vody. Směs se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (50% methylen-ethylacetát plus 5% methanol) se získá 0,22 g (85 %) produktu jako žlutá pevná látka: t.t. >200 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 261 až 263,5 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}FN_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 63,03; H, 6,61; N, 10,50

Nalezeno: C, 63,39; H, 6,43; N, 10,21

Příklad 29a

3-[(1,4-cis)-4-(4-Chinolin-8-ylpiperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (1,47 g, 6,2 mmol), 8-(piperazin-1-yl)chinolinu (1,32 g, 6,2 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (2,0 g, 7,2 mmol) a kyseliny octové (0,71 ml, 12 mmol) v 1,2-dichlorethanu (40 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 1,48 g (55 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 149 až 151 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 209 až 212 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{29}FN_4 \cdot 2HCl \cdot 0,75H_2O$

Vypočteno: C, 64,43; H, 6,28; N, 13,58

Nalezeno: C, 64,46; H, 6,29; N, 13,37

Příklad 29b

3-[(1,4-trans)-4-(4-Chinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-
-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer
v 26% výtěžku (0,55 g) jako bílá pevná látka: t.t. 286 až 288
°C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 286 až 288 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 64,98; H, 6,23; N, 13,53

Nalezeno: C, 65,28; H, 5,96; N, 13,30

Příklad 30

1-Methyl-3-[(1,4-cis)-4-(4-chinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

K suspenzi hydridu sodného (60%, 0,06 g, 1,4 mmol) v bezvodém
N,N-dimethylformamidu (8 ml) se při teplotě místnosti přidá
3-[(1,4-cis)-4-(4-chinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-
-indol-5-karbonitril (0,30 g, 0,69 mmol) ve 4 ml bezvodého
N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 30 minut při teplotě
místnosti a poté se k výše uvedenému roztoku přidá jodmethan
(0,051 ml, 0,83 mmol). Výsledná směs se míchá 30 minut při
teplotě místnosti a reakce se zastaví přidáním vody. Směs se
extrahuje ethylacetátem, suší se nad bezvodým síranem sodným a
rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (50%
methylen-ethylacetát plus 5% methanol) se získá 0,27 g (90 %)
produktu jako světle žlutá pevná látka: t.t. 209 až 209 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 288 až 289 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{31}N_5 \cdot 2HCl \cdot 0,15C_4H_{10}O$

Vypočteno: C, 66,62; H, 6,52; N, 13,12

Nalezeno: C, 66,79; H, 6,74; N, 12,81

Příklad 31a

5-Fluor-3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,49 g, 2,1 mmol), 4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazinu (0,5 g, 2,1 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,67 g, 3,2 mmol) a kyseliny octové (0,24 ml, 4,2 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 0,42 g (44 %) produktu jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 199 až 200,5 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{31}F_2ON_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 65,25; H, 6,69; N, 8,45

Nalezeno: C, 65,04; H, 6,61; N, 8,29

Příklad 31b

5-Fluor-3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 35% výtěžku (0,33 g) jako čirý olej.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 286 až 288 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{31}F_2ON_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 65,25; H, 6,69; N, 8,45

Nalezeno: C, 65,09; H, 6,63; N, 8,29

Příklad 32a

5-Fluor-3-[(1,4-cis)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,52 g, 2,2 mmol), 4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazinu (0,5 g, 2,2 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,72 g, 3,4 mmol) a kyseliny octové (0,26 ml, 4,5 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 0,37 g (38 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 182 až 183,5 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 196 až 198 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}F_2ON_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 64,65; H, 6,47; N, 8,70

Nalezeno: C, 64,45; H, 6,20; N, 8,60

Příklad 32b

5-Fluor-3-[(1,4-trans)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 34% výtěžku (0,34 g) jako čirý olej.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 303 až 305 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{29}F_2ON_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 64,65; H, 6,47; N, 8,70

Nalezeno: C, 64,86; H, 6,40; N, 8,36

Příklad 33a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,46 g, 1,9 mmol), 4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazinu (0,43 g, 1,9 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,62 g, 2,9 mmol) a kyseliny octové (0,22 ml, 3,9 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N hydroxidu sodného (20 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 100 ml) a promyje se solankou (3 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a filtruje se. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 0,35 g (41 %) produktu jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 298 až 301 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FON_4 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$

Vypočteno: C, 65,58; H, 6,42; N, 11,33

Nalezeno: C, 65,38; H, 6,22; N, 11,14

Příklad 33b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 23% výtěžku (0,20 g) jako bílá pěna.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 330 až 331 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FON_4 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$

Vypočteno: C, 65,58; H, 6,42; N, 11,33

Nalezeno: C, 65,17; H, 6,14; N, 10,97

Příklad 33c

3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K suspenzi hydridu sodného (60%, 0,036 g, 0,9 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (2 ml) se při teplotě místnosti přidá 3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril (0,2 g, 0,45 mmol) v 6 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se k výše uvedenému roztoku přidá jodmethan (0,034 ml, 0,54 mmol). Výsledná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a reakce se zastaví přidáním vody. Směs se extrahuje ethylaceátem a organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografií (5% methanol-ethylacetát) se získá 0,18 g (87 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 207 až 208 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 282 až 284 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}FON_4.HCl$

Vypočteno: C, 67,94; H, 6,52; N, 11,32

Nalezeno: C, 67,61; H, 6,39; N, 10,98

Příklad 34a

3-[(1,4-cis)-4-(Benzofuran-7-ylpiperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-fluor-1-indol-3-yl)cyklohexanonu (0,72 g, 3,1 mmol), 1-(7-benzofuranyl)piperazinu (0,55 g, 2,8 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,84 g, 3,9 mmol) a kyseliny octové (0,18 g, 2,8 mmol) v 1,2-dichlorethanu (80 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví

přidáním 0,5N hydroxidu sodného (100 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (2 x 100 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se.

Rozpouštědlo se odstraní a po 1 hodině se objeví krystaly.

Krystaly se trituruje s ethyletherem (80 ml), čímž se získá 0,47 g (35 %) produkt jako bílá pevná látka: t.t. 158 až 159 °C.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 295 až 296 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{28}ON_4 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 69,66; H, 6,39; N, 12,04

Nalezeno: C, 69,56; H, 6,38; N, 12,12

Příklad 34b

3-[(1,4-trans)-4-[4-(Benzofuran-7-ylpiperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Zbytek, který zůstal z výše uvedené reakční směsi, se čistí chromatografií (aceton-methanol-hexany: 3 : 5 : 3), čímž se získá 0,17 g (12 %) produktu jako sklo.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 330 až 331 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{28}FON_4 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$

Vypočteno: C, 65,58; H, 6,42; N, 11,33

Nalezeno: C, 65,17; H, 6,14; N, 10,97

Příklad 35

5-Fluor-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 18 s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanon (1,71 g, 7,99 mol) se nahradí 4-(5-fluor-1H-3-

-indolyl)cyklohex-3-enonem v 32% (0,26 g) výtěžku.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 250 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{28}OFN_3 \cdot HCl$

Vypočteno: C, 67,94; H, 6,61; N, 9,51

Nalezeno: C, 66,47; H, 6,58; N, 9,38

Příklad 36

3-{4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-indol-5-karbonitril

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 18 s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)-cyklohex-3-enon se nahradí 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohex-3-enonem v (0,7 g, 2,96 mmol) v 62% (0,78 g) výtěžku.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 199 až 201 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{27}N_5 \cdot 2HCl$

Vypočteno: C, 66,25; H, 6,49; N, 14,31

Nalezeno: C, 66,43; H, 6,24; N, 14,27

Příklad 38

5-Fluor-3-{cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazinyl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 2 s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)-cyklohexon se nahradí 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexonem (0,34 g, 1,4 mmol) v 34% (0,24 g) výtěžku jako čistý olej.

HCl sůl se připraví v ethanolu: t.t. 247 až 249 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{31}FN_4 \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 63,84; H, 6,65; N, 11,03

Nalezeno: C, 63,88; H, 6,51; N, 10,77

Příklad 39a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(Chinoxalinylnyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanonu (443 mg, 1,87 mmol), meziprojektu 34 (400 mg, 1,87 mmol), kyseliny octové (0,22 ml, 3,7 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (590 mg, 2,8 mmol) v dichlorethanu (50 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1M NaOH (100 ml) a reakční směs se extrahuje do CH₂Cl₂ (3 x 100 ml).

Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄ a filtrují se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (5% MeOH/EtOAc) a získá se 130 mg (16 %) produktu jako žlutá pevná látka: t.t. 223 až 225 °C.

Elementární analýza pro C₂₇H₂₈N₆·1H₂O

Vypočteno: C, 71,34; H, 6,65; N, 18,49

Nalezeno: C, 71,02; H, 6,33; N, 18,03

Příklad 39b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(Chinoxalinylnyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer, čímž se získá 240 mg (29 %) pevné látky bledě žluté barvy: t.t. 257 až 259 °C.

Elementární analýza pro C₂₇H₂₈N₆·1H₂O

Vypočteno: C, 71,34; H, 6,65; N, 18,49

Nalezeno: C, 71,63; H, 6,38; N, 18,39

Příklad 40a

3-[(1,4-cis)-4-(4-Chinolin-5-ylpiperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 5-(1-piperaziny)chinolinu (500 mg, 2,35 mmol), 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanonu (540 mg, 2,35 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (740 mg, 3,5 mmol) v dichlorethanu (20 ml) se přidá kyselina octová (0,27 ml, 4,7 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1M NaOH (50 ml) a reakční směs se extrahuje do CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc), čímž se získá 410 mg (41 %) cis izomeru jako bílá pevná látka. HCl sůl se vytvoří z EtOAc a získá se bílá pevná látka: t.t. 220 až 223 °C.

Elementární analýza pro C₂₈H₂₉N₅.HCl.1H₂O

Vypočteno: C, 68,62; H, 6,58; N, 14,29

Nalezeno: C, 68,99; H, 6,54; N, 14,06

Příklad 40b

3-[(1,4-trans)-4-(4-Chinolin-5-yl)piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v příkladě 40a a získá se 180 mg (18 %) pevné látky béžové barvy. HCl sůl se vytvoří z EtOAc a získá se bílá pevná látka: t.t. 210 až 211 °C.

Elementární analýza pro C₂₈H₂₉N₅.HCl.0,4H₂O

Vypočteno: C, 70,17; H, 6,48; N, 14,62

Nalezeno: C, 70,23; H, 6,21; N, 14,45

Příklad 40c

5-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

Tato sloučenina se připraví podle postupu, kterým je připravena sloučenina v příkladě 40a s výjimkou toho, že 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanon se nahradí 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanonem (540 mg, 2,35 mmol) a získá se 410 mg (41 %) pevné látky bledě žluté barvy: t.t. 220 až 223 °C; MS (+) ESI m/e 429 [M+H]⁺.

Příklad 40d

5-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v příkladě 40c a získá se 180 mg (18 %) pevné látky bílé barvy: t.t. 210 až 211 °C; MS (+) ESI m/e 429 [M+H]⁺.

Příklad 40e

5-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

K roztoku NaH (38 mg, 0,94 mmol) v bezvodém DMF (4 ml) se v atmosféře dusíku přidá roztok 5-{4-[(1,4-cis)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolinu (200 mg, 0,47 mmol) v DMF (6 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 0,5 hodiny a poté se injekční stříkačkou přidá MeI (0,035 ml, 0,56 mmol). Reakční směs se míchá další 0,5 hodiny a reakce se poté zastaví přidáním H₂O (50 ml). Reakční směs se extrahuje

EtOAc (3 x 50 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 a koncentrují se, čímž se získá 190 mg (92 %) čirého oleje. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka bledě žluté barvy: t.t. rozklad při $>270^\circ\text{C}$.

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$

Vypočteno: C, 68,28; H, 6,86; N, 11,37

Nalezeno: C, 68,34; H, 6,56; N, 11,26

Příklad 41a

5-Fluor-3-[(1,4-cis)-4-(4-naftalen-1-ylpiperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, kterým je připravena sloučenina v příkladě 40a s výjimkou toho, že 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanon se nahradí 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanonem (437 mg, 1,9 mmol) a 5-(1-piperaziny)chinolin 1-(1-naftyl)piperazinem (410 mg, 1,9 mmol), čímž se získá 240 mg (29 %) produktu jako bílá pevná látka: t.t. 195 až 197°C .

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_3$

Vypočteno: C, 78,66; H, 7,07; N, 9,83

Nalezeno: C, 78,24; H, 7,06; N, 9,59

Příklad 41b

5-Fluor-3-[(1,4-trans)-4-(4-naftalen-1-ylpiperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer z příkladu 41a a získá se 70 mg (9 %) bílé pevné látky: t.t. 179 až 181°C .

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_3$

Vypočteno: C, 78,66; H, 7,07; N, 9,83

Nalezeno: C, 78,28; H, 7,05; N, 9,79

Příklad 42a

5-{(4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán pro přípravu sloučeniny z příkladu 36a s výjimkou toho, že 5-(trifluormethylsulfonyloxy)chinolin se nahradí 5-(trifluormethylsulfonyloxy)izochinolinem (12 g, 43,3 mmol) a získá se neoddělitelná směs žádaného produktu a nečistot. Na směs se při teplotě 0 °C působí TFA (10 ml), MeOH (10 kapek) a CH₂Cl₂ a směs se zahřívá přes noc při teplotě místnosti. Výsledný roztok se koncentruje, znovu se rozpustí v CH₂Cl₂ a neutralizuje se NaHCO₃. Vodná vrstva se extrahuje do CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) a EtOAc (3 x 100 ml), suší se nad Na₂SO₄, filtruje se a koncentruje se, čímž se získá olej světle oranžové barvy. Olej se dvakrát čistí sloupcovou chromatografií (10% MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH), ale vysoce zbarvená přímíšenina zůstane. 5-(1-piperazinyl)izochinolin (450 mg, 2,1 mmol), 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanon (485 mg, 2,1 mmol) a triacetoxytetrahydroboritan sodný (672 mg, 3,2 mmol) se rozpustí v dichlorethanu (30 ml). Přidá se kyselina octová (0,25 ml, 4,2 mmol) a výsledný roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1M NaOH (40 ml) a reakční směs se extrahuje do CH₂Cl₂ (4 x 100 ml). Organické reakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄ a koncentrují se, čímž se získá žlutý olej, který se čistí sloupcovou chromatografií (5% MeOH/EtOAc) a získá se 300 mg (33 % z 5-(1-piperazinyl)izochinolinu) sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka béžové barvy: t.t. 209 až 211 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4$

Vypočteno: C, 75,67; H, 6,82; N, 13,07

Nalezeno: C, 75,40; H, 6,83; N, 12,89

Příklad 42b

5-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cykohehexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer z příkladu 42a a získá se 110 mg (12 %) růžového oleje: t.t. 218 až 221 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4 \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 74,89; H, 6,87; N, 12,94

Nalezeno: C, 74,79; H, 6,79; N, 12,85

Příklad 43a

1-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Tato sloučenina se připraví podle postupu, kterým je připravena sloučenina z příkladu 40a s výjimkou toho, že 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanon se nahradí 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanonem (530 mg, 2,3 mmol) a 5-(1-piperazinyl)chinolin 1-(1-piperazinyl)izochinolinem (500 mg, 2,3 mmol) a získá se 260 mg (27 %) produktu jako pevné látka světle žluté barvy: t.t. 180 až 183 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4 \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 74,11; H, 6,91; N, 12,81

Nalezeno: C, 74,13; H, 6,58; N, 12,60

Příklad 43b

1-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer z příkladu 43a, čímž se získá 180 mg (18 %) bílé pevné látky: t.t. 232 až 235 °C.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{29}FN_4 \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 74,89; H, 6,87; N, 12,94

Nalezeno: C, 74,68; H, 6,88; N, 12,64

Příklad 43c

1-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Kyan-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Tato sloučenina se připraví podle postupu, kterým se připraví sloučenina z příkladu 40a s výjimkou toho, že 5-(1-piperazinyl)chinolin se nahradí 1-(1-pierazinyl)izochinolinem (500 mg, 2,3 mmol) a získá se 230 mg (23 %) produktu jako pevná látka bledě žluté barvy: t.t. 107 až 109 °C; HRMS EI m/e 435,2431 (M^+).

Příklad 43d

1-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Kyan-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}izochinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer z příkladu 43c a získá se 170 mg (17 %) bílé pevné látky: t.t. 252 až 255 °C; MS (+) APCI m/e 436 ($M+H$)⁺.

Příklad 44a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 0,360 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,285 g 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,625 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,053 g žádaného produktu: t.t. 226 až 227 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 459 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Příklad 44b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer sloučeniny z příkladu 44a se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,013 g): t.t. 207 až 215 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 459 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Příklad 44c

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 1,0 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 20 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,979 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu a

poté 1,3 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 246 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 300 ml silikagelu za použití 2,5% MeOH/ CH_2Cl_2 a získá se 550 g žádaného produktu: t.t. 183 až 185 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 466 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100). Připraví se také hydrochlorid a získá se pevná látka žluté barvy: t.t. 183 až 185 °C.

Příklad 44d

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer sloučeniny z příkladu 44c se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,170 g): t.t. 148 až 152 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 466 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100). Připraví se sůl maleinové kyseliny a získá se ne zcela bílá pevná látka (0,129 g): t.t. 160 až 165 °C.

Příklad 45a

6-Chlor-8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin

K roztoku 0,200 g 6-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,266 g 4-(5-fluor-1H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,430 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 75 ml

silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech a poté za použití 75% ethylacetátu v hexanech a získá se 0,119 g žádaného produktu: t.t. 166 až 176 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 464 (M+H⁺, 100).

Elementární analýza pro C₂₇H₂₈ClFN₄

Vypočteno: C, 70,04; H, 6,1; N, 12,1

Nalezeno: C, 70,07; H, 6,33; N, 11,87

Příklad 45b

6-Chlor-8-{4-[(1,4-trans)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin

Trans izomer sloučeniny z příkladu 45a se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,026 g): t.t. 209 až 210 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 464 (M+H⁺, 100).

Elementární analýza pro C₂₇H₂₈ClFN₄

Vypočteno: C, 70,04; H, 6,1; N, 12,1

Nalezeno: C, 70,23; H, 6,33; N, 11,94

Příklad 45c

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,250 g 6-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH₂Cl₂ se přidá 0,240 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,532 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje vodou a suší se. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 25%

ethylacetátu v hexanech a poté za použití 75% ethylacetátu v hexanech a získá se 0,123 g žádaného produktu: t.t. 152 až 160 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 471 (M+H⁺, 100).

Příklad 45d

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer sloučeniny z příkladu 45c se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,032 g): t.t. 144 až 152 °C, MS (ES) m/z (relativní intenzita): 471 (M+H⁺, 100).

Příklad 46a

5-Chlor-8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin

K roztoku 0,250 g 5-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH₂Cl₂ se přidá 0,200 g 4-(5-fluor-1-H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,533 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje vodou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 25% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a získá se 0,074 g žádaného produktu: t.t. 101 až 104 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 464 (M+H⁺+s 100).

Příklad 46b

3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,300 g 5-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,230 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,550 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,051 g žádaného produktu: t.t. 135 až 144 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 471 (M+H⁺, 100).

Příklad 47a

5-Fluor-8-{4-[(1,4-cis)-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin

K roztoku 0,231 g 5-fluor-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,230 g 4-(6-fluor-1-H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,530 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 100% ethylacetátu a poté směsí 6% MeOH/ethylacetát a získá se 0,049 g žádaného produktu: t.t. 172 až 174 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 447 (M+H⁺, 100).

Příklad 47b

5-Fluor-8-{4-[(1,4-trans-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl)-piperazin-1-yl]}chinolin

Trans izomer sloučeniny z příkladu 47 se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,055 g): t.t. 173 až 175 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 447 (M+H⁺, 100).

Příklad 48a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-Methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,230 g 8-piperazinochinaldinu v 10 ml CH₂Cl₂ se přidá 0,238 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,527 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH₂Cl₂. Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech a 100% ethylacetátu a nakonec 10% MeOH v ethylacetátu a získá se 0,089 g žádaného produktu: t.t. 197 až 199 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 450 (M+H⁺, 100).

Příklad 48b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-Methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer sloučeniny z příkladu 48a se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,058 g):

t.t. 268 až 280 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 450
(M+H⁺, 100).

Příklad 49a

4-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-2-trifluormethylchinolin

K roztoku 0,281 g 1-[2-(trifluormethyl)chinol-4-yl]piperazinu v 10 ml CH₂Cl₂ se přidá 0,231 g 4-(5-fluor-1-H-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,528 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 25% ethylacetátu v hexanech a poté 50% ethylacetátu v hexanech a získá se 0,089 g žádaného produktu: t.t. 235 až 239 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 497 (M+H⁺, 100).

Příklad 49b

4-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-2-trifluormethylchinolin

Trans izomer sloučeniny z příkladu 49a se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,110 g): t.t. 218 až 223 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 497 (M+H⁺, 100).

Příklad 49c

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-Trifluormethylchinolin-4-yl)piperazin-1-

-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 49a s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1-H-3-indolyl)-cyklohexanon se nahradí 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilem a získá se 0,137 g bílé pevné látky: t.t. 235 až 239 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 504 (M+H, 100).

Elementární analýza pro $C_{29}H_{28}F_3N_5$

Vypočteno: C, 69,17; H, 5,6; N, 13,91

Nalezeno: C, 68,96; H, 5,37; N, 13,8

Příklad 49d

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-Trifluormethylchinolin-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer sloučeniny z příkladu 49C se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,036 g): t.t. 259 až 264 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 504 (M+H⁺, 100).

Příklad 50a

4-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 0,280 g 6-methoxy-4-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,230 g 4-(5-fluor-1-H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,530 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml

silikagelu za použití 100% ethylacetátu a poté za použití 10% MeOH v ethylacetátu a získá se 0,036 g žádaného produktu:

t.t. 222 až 227 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 459 (M+H⁺, 100).

Příklad 50b

4-{4-[(1,4-tran)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer sloučeniny z příkladu 50 se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,027 g): t.t. 249 až 251 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 459 (M+H⁺, 100).

Příklad 50c

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Methoxychinolin-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 50a s výjimkou toho, že 4-(5-fluor-1-H-3-indolyl)-cyklohexanon se nahradí 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilem a získá se 0,016 g bílé pevné látky: t.t. 271 až 272 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 466 (M+H⁺, 100).

Příklad 50d

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Methoxychinolin-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer sloučeniny z příkladu 50c se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,014 g):

t.t. 288 až 292 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 466
(M+H⁺, 100).

Příklad 51a

(cis)-3-{4-[4-(6-Methoxy-2-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Ke směsi 4-(6-methoxy-2-methylchinolin-8-yl)piperazinu (300 mg, 1,16 mmol), 3-(1-methyl-1H-indol-5-karbonitril)-cyklohexanon-4-onu (440 mg, 1,75 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (495 mg, 2,34 mmol) v 5 ml bezvodého THF se přidá 70 µL (73 mg, 1,22 mmol) ledové kyseliny octové. Výsledná směs se míchá 24 hodin při teplotě okolí pod N₂. Na reakční směs se působí bezvodým nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a vodná směs se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Organické vrstvy se spojí, suší se nad bezvodým Na₂SO₄, filtrují se a koncentrují se ve vakuu. Mžikovou chromatografií na 4 x 15 cm SiO₂ (gradientová eluce, 50% EtOAc/hex na 100% EtOAc, poté 50% MeOH/EtOAc) se získá ještě znečištěná sloučenina uvedená v názvu. Druhou chromatografií za použití stejného eluentu na 2 x 20 cm SiO₂ se získá 190 mg (33 %) čistého produktu a 140 mg stále znečištěného produktu. Rekrytalizací čistého produktu z EtOAc/hexanu se získá 100 mg (17 %) sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 201 až 203 °C.

Elementární analýza pro C₃₁H₃₅N₅O.0,1C₄H₈O₂

Vypočteno: C, 75,06; H, 7,18; N, 13,94

Nalezeno: C, 75,00; H, 7,32; N, 13,83

Příklad 51b

(cis)-3-{4-[4-(6-Methoxy-3-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-

-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Ke směsi 4-(6-methoxy-3-methylchinolin-8-yl)piperazinu (210 mg, 0,82 mmol), 3-(1-methyl-1H-indol-5-karbonitril)cyklohexan-4-onu (330 mg, 1,31 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (435 mg, 2,05 mmol) v 5 ml bezvodého THF se přidá 55 μ L (68 mg, 0,96 mmol) ledové kyseliny octové. Výsledná směs se míchá 24 hodin pod N_2 při teplotě okolí. Na reakční směs se působí nasyceným vodným hydrogenuhličitánem sodným (50 ml) a vodná směs se extrahuje CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Organické vrstvy se spojí, suší se nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrují se a koncentrují se ve vakuu. Mžikovou chromatografií na 2 x 20 cm SiO_2 (5% MeOH/EtOAc) se získá sloučenina uvedená v názvu, která je nepatrně znečištěná. Rekrystalizací z EtOAc/hexanů se získá 0,26 (64 %) sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 190 až 191,5 °C.

Elementární analýza pro $C_{31}H_{35}N_5O$

Vypočteno: C, 75,43; H, 7,15; N, 14,19

Nalezeno: C, 75,13; H, 7,25; N, 14,01

Příklad 51c

(cis)-3-{4-[4-(6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Ke směsi 4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazinu (0,2 g, 0,78 mmol), 3-(1-methyl-1H-indol-5-karbonitril)cyklohexanon-4-onu (0,215 g, 0,85 mmol), dichlorethanu (10 ml) a ledové kyseliny octové (0,12 ml) se přidá triacetoxytetrahydroboritan sodný (0,25 g, 1,16 mmol). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se zředí dichlormethanem (60 ml), promyje se 1N vodným hydroxidem sodným (2 x 50 ml), vodou (50 ml) a solankou (50 ml). Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a koncentruje se a získá se 0,43 g

surového produktu. Mžikovou chromatografií na 50 g silikagelu (5% methanol/ethylacetát) se získá 0,15 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát a hexanů se získá 0,085 g (23 %) čistého produktu: t.t. 210 až 212 °C. Elementární analýza pro $C_{31}H_{35}N_5O \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 74,74; H, 7,18; N, 14,06

Nalezeno: C, 74,82; H, 7,12; N, 14,11

Příklad 51d

(trans)-3-{4-[4-(6-Methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 16% výtěžku (0,062 g). Triturací se směsí ethylacetát/hexan se získá 0,058 g (15 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu: t.t. 230 až 232 °C.

Elementární analýza pro $C_{31}H_{35}N_5O \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 74,07; H, 7,22; N, 13,93

Nalezeno: C, 74,12; H, 7,10; N, 13,95

Příklad 52a

(cis)-3-{4-[4-(6-Methoxy-5-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Výše uvedená sloučenina se připraví podle stejné metody, která je použita pro přípravu (cis)-3-{4-[4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a získá se 0,25 g sloučeniny uvedené v názvu. Rekrystalizací z ethylacetátu se získá 0,125 g (20 %) čistého produktu: t.t. 227 až 228 °C.

Elementární analýza pro $C_{31}H_{35}N_5O \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 74,74; H, 7,18; N, 14,06

Nalezeno: C, 74,61; H, 7,20; N, 13,71

Příklad 52b

(trans)-3-{4-[4-(6-Methoxy-5-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer (0,15 g) se izoluje ve stejnou dobu jako cis sloučenina. Triturací z ethylacetátu se získá 0,110 g (18 %) čistého produktu: t.t. 212 až 213 °C.

Elementární analýza pro $C_{31}H_{35}N_5O \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 75,43; H, 7,15; N, 14,19

Nalezeno: C, 75,09; H, 7,10; N, 13,96

Příklad 52c

(cis)-5-Chlor-8-{4-[-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Výše uvedená sloučenina se připraví podle stejné metody, která je použita pro přípravu (cis)-3-{4-[4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a získá se 0,13 g sloučeniny uvedené v názvu. Triturací z ethylacetátu se získá 0,120 g (29 %) čistého produktu.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{32}ClFN_4O$

Vypočteno: C, 68,70; H, 6,36; N, 11,05

Nalezeno: C, 68,45; H, 6,24; N, 10,89

Příklad 52d

(trans)-5-Chlor-8-{4-[-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-
cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer se izoluje v 19% výtěžku (0,075 g) ve stejnou dobu jako cis sloučenina. Triturací z ethylacetátu se získá 0,070 g (17 %) čistého produktu: t.t. 170 až 171 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{32}ClFN_4O$

Vypočteno: C, 68,70; H, 6,36; N, 11,05

Nalezeno: C, 68,44; H, 6,32; N, 11,02

Příklad 52e

(cis)-3-{4-[4-(5-Chlor-6-methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Výše uvedená sloučenina se připraví za použití stejné metody, která je použita pro přípravu (cis)-3-{4-[4-(6-methoxy-4-methylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a získá se 0,1 g (24 %) sloučeniny uvedené v názvu. Rekrytalizací z ethylacetátu se získá 0,080 g (20 %) čistého produktu: t.t. 231 až 231 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{32}ClN_5O \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 69,48; H, 6,32; N, 13,50

Nalezeno: C, 69,49; H, 6,31; N, 13,29

Příklad 52f

(trans)-3-{4-[4-(5-Chlor-6-methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje v 22% výtěžku (0,095 g) ve stejnou dobu jako cis sloučenina. Triturací z ethylacetátu se získá 0,070 g (17 %) čistého produktu: t.t. 215 až 216 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{32}ClN_5O \cdot 0,25H_2O$

Vypočteno: C, 69,48; H, 6,32; N, 13,50

Nalezeno: C, 69,36; H, 6,28; N, 13,27

Příklad 53a

4-{4-[(1,4-cis)-4-(1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-2-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

K roztoku 4-piperazin-1-yl-2-trifluormethyl-1H-benzoimidazolu (400 mg, 1,48 mmol), 4-(1H-3-indolyl)cyklohexanonu (315 mg, 1,48 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (470 mg, 2,22 ml) v dichlorethanu (30 ml) se přidá kyseliny octová (0,20 ml, 2,96 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1M NaOH (50 ml) a extrahuje se v CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) a 50% EtOAc/MeOH (3 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a dvakrát se chromatografují (5% MeOH/EtOAc) a získá se 170 mg (25 %) cis izomeru jako pevná látka bílé barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka bílé barvy: t.t. pění kolem 207 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{28}F_3N_5 \cdot HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 59,82; H, 5,99; N, 13,42

Nalezeno: C, 60,18; H, 5,84; N, 13,29

Příklad 53b

4-{4-[(1,4-trans)-4-(1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-2-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 180 mg (9 %) jako pevná látka béžové barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka bílé barvy: t.t., rozklad okolo 200 °C. Elementární analýza pro $C_{26}H_{28}F_3N_5 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$

Vypočteno: C, 60,34; H, 5,94; N, 13,53

Nalezeno: C, 60,37; H, 5,68; N, 13,43

Příklad 54a

4-{4-[(1,4-cis)-4-(1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-1H-benzimidazol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 1a s výjimkou toho, že 4-piperazin-1-yl-2-trifluormethyl-1H-benzoimidazol se nahradí 4-piperazin-1-yl-1H-benzimidazolem (510 mg, 2,5 mmol) a získá se 350 mg (34 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá pěna, která se trituruje s Et_2O a získá se bílá pevná látka: t.t. 217 až 219 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}N_5$

Vypočteno: C, 75,16; H, 7,32; N, 17,53

Nalezeno: C, 74,82; H, 7,21; N, 17,05

Příklad 54b

4-{4-[(1,4-trans)-4-(1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-1H-benzimidazol

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 200 mg (20 %) jako bílá pevná látka. HCl sůl se připraví z $Et_2O/EtOH$ a získá se bílá pevná látka: t.t., rozklad okolo 215 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 61,22; H, 6,78; N, 14,28

Nalezeno: C, 61,24; H, 6,97; N, 14,09

Příklad 55a

4-{4-[(1,4-cis)-4-(1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-2-methyl-1H-benzimidazol

Tato sloučenina se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 53a s výjimkou toho, že 4-piperazin-1-yl-2-trifluormethyl-1H-benzimidazol se nahradí 4-piperazin-1-yl-2-methyl-1H-benzimidazolem (340 mg, 1,57 mmol) a získá se 350 mg (54 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se bílá pevná látka: t.t.

rozkládá kolem 190 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 61,90; H, 6,99; N, 13,88

Nalezeno: C, 62,26; H, 7,18; N, 13,46

Příklad 55b

4-{4-[(1,4-trans)-4-(1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-2-methyl-1H-benzimidazol

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 110 mg (17 %) jako pevná látka bílé barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc/Et₂O a získá se bílá pevná látka: t.t., rozklad kolem 220 °C.

Elementární analýza pro $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$

Vypočteno: C, 60,81; H, 7,07; N, 13,64

Nalezeno: C, 60,84; H, 7,04; N, 13,31

Příklad 56

3-{4-[(1,4-cis)-4-(6-Methoxychinolin-5-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Do suché 100 ml baňky se v atmosféře N_2 přidá 5-brom-6-methoxychinolin (3 g, 12,6 mmol), piperazin (6,5 g, 75,6 mmol), $Pd(dba)_2$ (570 mg, 5 mol %), $P(t-Bu)_3$ (0,628 ml, 5 mol %) a terc.butoxid sodný (1,82 g, 18,9 mmol). Přidá se 50 ml suchého o-xyleny a reakční směs se míchá a zahřívá se nejprve 3 hodiny při teplotě 120 °C a poté přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do H_2O (100 ml) a extrahuje se do EtOAc (3 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se a čistí se sloupcovou chromatografií (10% MeOH/ CH_2Cl_2 + NH_4OH) a získá se 170 mg (6 %) 6-methoxy-5-piperazin-1-ylchinolinu. Tento materiál se v dalším kroku použije bez dalšího čištění (spojený s další dávkou). (Ref: Tet Lett. 1998, 39, str. 617 - 620).

K roztoku 6-methoxy-5-piperazin-1-ylchinolinu (220 mg, 0,9 mmol), 4-(5-kyan-1H-3-indolyl)cyklohexanonu (215 mg, 0,9 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (288 mg, 1,36 mmol) v dichlorethanu (20 ml) se přidá kyselina octová (0,10 ml, 1,75 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 2,5M NaOH (20 ml) a H_2O (150 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) a 5% MeOH/EtOAc (3 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc) a získá se 140 mg (33 %) cis izomeru jako žlutého skla. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se žlutá pevná látka: t.t. odbarvuje kolem 85 °C.

Elementární analýza pro $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 58,74; H, 6,12; N, 11,81

Nalezeno: C, 58,67; H, 6,34; N, 11,47

Příklad 57

2-{4-(1,4-trans)-[4-(6-Bromchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 6-brom-8-piperazin-1-ylchinolinu (1 g, 3,4 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-3-indolyl)cyklohexanonu (857 mg, 3,4 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (1,08 g, 5,1 mmol) v dichlorethanu (40 ml) se přidá kyselina octová (0,40 ml, 6,8 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 2,5 M NaOH (20 ml) a H₂O (150 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) a 5% MeOH/EtOAc (3 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc) a získá se 360 mg (20 %) trans izomeru jako bílá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se bílá pevná látka: t.t., rozklad při okolo 85 °C. Elementární analýza pro C₂₉H₃₀BrN₅.HCl.0,75H₂O

Vypočteno: C, 60,21; H, 5,66; N, 12,11

Nalezeno: C, 60,17; H, 5,44; N, 11,99

Příklad 58a

(cis)-6-Brom-8-{4-[4-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-
cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

K roztoku 6-brom-8-piperazin-1-ylchinolinu (610 mg, 2,09 mmol), 4-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (510 mg, 2,09 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (660 mg, 3,14 mmol) v dichlorethanu (40 ml) se přidá kyselina octová (0,24 ml, 4,18 mmol) a roztok se míchá při teplotě místností přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (50 ml) a H₂O (100 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH₂Cl₂

(100 ml) a EtOAc (100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc). Většina této sloučeniny se vysráží z 5% MeOH/EtOAc před aplikací na kolonu a čistí se filtrací, čímž se získá 510 mg (47 %) cis izomeru jako světle žlutá pevná látka: t.t. 215 až 217 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrFN}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Vypočteno: C, 60,21; H, 5,66; N, 12,11

Nalezeno: C, 60,17; H, 5,44; N, 11,99

Příklad 58b

(trans)-6-Brom-8-{4-[4-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

Trans izomer se izoluje chromatografií a získá se 210 mg (19 %) jako světle žlutá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se šedivá pevná látka: t.t., rozklad při okolo 225 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrFN}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Vypočteno: C, 59,32; H, 5,69; N, 9,88

Nalezeno: C, 59,36; H, 5,47; N, 9,79

Příklad 59a

3-{4-(1,4-cis)-4-(6-Ethoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl}-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 6-ethoxy-8-piperazin-1-ylchinolinu (500 mg, 1,95 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (490 mg, 1,95 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (620 mg, 2,93 mmol) v dichlorethanu (40 ml) se přidá kyselina octová (0,25 ml, 3,9 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (100 ml) a H_2O

(50 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH_2Cl_2 (50 ml) a 5% MeOH/EtOAc (2 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc). Většina této sloučeniny se vysráží z 5% MeOH/EtOAc před aplikací na kolonu a čistí se filtrací a spojí se s frakčními složkami kolony a získá se 450 mg (47 %) cis izomeru jako ne zcela bílá pevná látka: t.t. rozkládá okolo 215 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$

Vypočteno: C, 72,14; H, 7,32; N, 13,57

Nalezeno: C, 72,23; H, 7,06; N, 13,35

Příklad 59b

3-{4-(1,4-trans)-4-(6-Ethoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl}-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu chromatografií a získá se 210 mg (22 %) jako žlutá pěna, která se trituruje s Et_2O , čímž se získá světle žlutá pevná látka: t.t. 225 až 228 °C.

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Vypočteno: C, 72,77; H, 7,29; N, 13,69

Nalezeno: C, 72,79; H, 7,07; N, 13,41

Příklad 60

3-[4-(4-{6-[Benzyl(methyl)amino]chinolin-8-yl}piperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Do suché 10 ml baňky s kulatým dnem se v atmosféře N_2 přidá Cs_2CO_3 (173 mg, 0,53 mmol), BINAP (15 mg, 3 mol %), $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (5 mg, 3 mol %) a 2-{4-(1,4-trans)-[4-(6-bromchinolin-8-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril (200

mg, 0,38 mmol). Injekční stříkačkou se přidají toluen (1 ml) a benzylmethylamin (0,06 ml, 0,45 mmol) a reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě 100 °C. Ochlazená reakční směs se zředí Et₂O (15 ml), filtruje se, aby došlo k odstranění pevných látek a koncentruje se. Výsledný olej se čistí sloupcovou chromatografií (5% MeOH/EtOAc + NH₄OH) a získá se 60 mg sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka hnědé barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc/Et₂O a získá se pevná látka oranžové barvy: t.t., rozklad při teplotě okolo 90 °C.

Elementární analýza pro C₃₇H₄ON₆.3HCl

Vypočteno: C, 65,53; H, 6,39; N, 12,39

Nalezeno: C, 65,36; H, 6,71; N, 12,39

Příklad 61a

1-Methyl-3-[(1,4-cis)-4-(4-chinolin-5-ylpiperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 5-piperazin-1-ylchinolinu (300 mg, 1,4 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (350 mg, 1,4 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (450 mg, 2,1 mmol) v dichlorethanu (40 ml) se přidá kyselina octová (0,2 ml, 3,4 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (25 ml) a H₂O (100 ml) a reakční směs se poté extrahuje do CH₂Cl₂ (100 ml) a EtOAc (2 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc) a získá se 190 mg (30 %) cis izomeru jako bílá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka bílé barvy: t.t., rozklad při okolo 235 °C.

Elementární analýza pro C₂₉H₃₁N₅.HCl.0,5H₂O

Vypočteno: C, 70,36; H, 6,72; N, 14,15

Nalezeno: C, 70,43; H, 6,57; N, 13,83

Příklad 61b

1-Methyl-3-[(1,4-trans)-4-(4-chinolin-5-ylpiperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 140 mg (22 %) jako pevná látka světle žluté barvy: t.t. odbarvuje kolem 200 °C.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{31}N_5 \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 75,95; H, 7,03; N, 15,27

Nalezeno: C, 75,82; H, 6,72; N, 15,09

Příklad 62a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 6-methoxy-5-piperazin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu (300 mg, 1,2 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (306 mg, 1,2 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (254 mg, 1,8 mmol) v dichlorethanu (50 ml) se přidá kyselina octová (0,15 ml, 2,4 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (50 ml) a H_2O (50 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH_2Cl_2 (100 ml) a EtOAc (2 x 100). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a dvakrát se chromatografují (5% MeOH/EtOAc) a získá se 140 mg (24 %) cis izomeru jako bílá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka bílé barvy: t.t. rozkládá kolem 170 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{37}N_5O \cdot HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 66,96; H, 7,49; N, 13,01

Nalezeno: C, 66,71; H, 7,28; N, 12,50

Příklad 62b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 80 mg (22 %) jako bílá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka bílé barvy: t.t., rozklad při okolo 225 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{37}N_5O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 68,10; H, 7,43; N, 13,24

Nalezeno: C, 68,17; H, 7,30; N, 13,17

Příklad 63a

1-Methyl-3-[(1,4-cis)-4-(4-[1,6]naftyridin-8-yl)piperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 8-piperazin-1-ylnaftyridinu (470 mg, 2,19 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (550 mg, 2,19 mmol) a triactoxytetrahydroboritanu sodného (700 mg, 3,28 mmol) v dichlorethanu (40 ml) se přidá kyselina octová (0,25 ml, 4,38 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (40 ml) a H_2O (20 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH_2Cl_2 (50 ml) a EtOAc (2 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a třikrát se chromatografují (5% MeOH/EtOAc) a získá se 490 mg (50 %) cis izomeru jako pevná látka světle žluté barvy: t.t., rozklad při okolo 215 °C, poté se taví kolem 227 až 230 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{30}N_6 \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 73,90; H, 6,76; N, 18,47

Nalezeno: C, 73,90; H, 6,76; N, 18,61

Příklad 63b

1-Methyl-3-[(1,4-trans)-4-(4-[1,6]naftyridin-8-ylpiperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 120 mg (12 %) jako pevná látka světle žluté barvy: t.t. rozkládá kolem 195 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{37}N_5O \cdot 0,5H_2O$

Vypočteno: C, 73,90; H, 6,76; N, 18,47

Nalezeno: C, 73,97; H, 6,75; N, 18,66

Příklad 64

1-Methyl-3-((1,4-cis)-4-{4-[6-(methylamino)chinolin-8-yl]-piperazin-1-yl}cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 6-(methylamino)-8-piperazin-1-ylchinolinu (100 mg, 0,43 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (100 mg, 0,43 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (130 mg, 0,62 mmol) v dichlorethanu (30 ml) se přidá kyselina octová (0,1 ml, 0,86 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (50 ml) a H_2O (50 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH_2Cl_2 (100 ml) a EtOAc (2 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na_2SO_4 , koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (10% MeOH/EtOAc) a získá se 60 mg (30 %) cis izomeru jako olej zlaté barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka žluté barvy: t.t., rozklad při okolo 170 °C.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{34}N_6 \cdot HCl \cdot H_2O$

Vypočteno: C, 67,59; H, 7,00; N, 15,76

Nalezeno: C, 67,58; H, 6,86; N, 15,65

Příklad 65a

(cis)-3-{4-[4-(7-Methoxychinoxalin-5-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 7-methoxy-5-piperazin-1-ylchinoxalinu (160 mg, 0,66 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (170 mg, 0,66 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (210 mg, 0,98 mmol) v dichlorethanu (30 ml) se přidá kyselina octová (0,1 ml, 1,3 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (100 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH₂Cl₂ (75 ml) a EtOAc (100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc) a získá se 120 mg (38 %) cis izomeru jako pevná látka světle žluté barvy: t.t. 226 až 229 °C.

Elementární analýza pro C₂₉H₃₂N₆.H₂O

Vypočteno: C, 69,86; H, 6,87; N, 16,85

Nalezeno: C, 69,94; H, 6,71; N, 16,60

Příklad 65b

(trans)-3-{4-[4-(7-Methoxychinoxalin-5-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 80 mg (12 %) jako pevná látka žluté barvy: t.t. 230 až 233 °C.

Elementární analýza pro C₂₉H₃₂N₆O.0,5H₂O

Vypočteno: C, 71,14; H, 6,79; N, 17,16

Nalezeno: C, 71,29; H, 6,69; N, 17,16

Příklad 66a

(cis)-3-{4-[4-(6-Methoxy[1,7]naftyridin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 6-methoxy-8-piperazin-1-yl[1,7]naftyridinu (250 mg, 1,02 mmol), 4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (260 mg, 1,02 mmol) a triacetoxytetrahydroboritanu sodného (320 mg, 1,53 mmol) v dichlorethanu (50 ml) se přidá kyselina octová (0,12 ml, 2,04 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1 M NaOH (50 ml) a reakční směs se poté extrahuje v CH₂Cl₂ (1 x 50 ml) a EtOAc (75 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se, filtrují se a chromatografují se (5% MeOH/EtOAc + NH₄OH) a získá se 160 mg (33 %) cis izomeru jako žlutá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka světle žluté barvy: t.t. 235 až 238 °C.

Elementární analýza pro C₂₉H₃₂N₆O.HCl.H₂O

Vypočteno: C, 65,10; H, 6,59; N, 15,71

Nalezeno: C, 65,09; H, 6,77; N, 15,60

Příklad 66b

(cis)-3-{4-[4-(6-Methoxy[1,7]naftyridin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 90 mg (18 %) jako žlutá pěna. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se pevná látka světle žluté barvy: t.t. 230 až 233 °C.

Elementární analýza pro C₂₉H₃₂N₆O.HCl.0,5H₂O

Vypočteno: C, 66,21; H, 6,51; N, 15,97

Nalezeno: C, 66,26; H, 6,37; N, 15,91

Příklad 67a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 4-piperazin-1-yl-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (400 mg, 1,8 mmol), 4-(5-kyan-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (430 mg, 1,8 mmol) a triacetytetrahydroboritanu sodného (590 mg, 2,8 mmol) v dichlorethanu (50 ml) se přidá kyselina octová (0,21 ml, 3,7 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 2,5 M NaOH (100 ml) a reakční směs se poté extrahuje v MeOH/CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Organické frakční složky se spojí, suší se nad Na₂SO₄, koncentrují se, filtrují se a dvakrát se chromatografují (10% MeOH/EtOAc) a získá se 185 (23 %) cis izomeru jako pevná látka béžové barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se ne zcela bílá pevná látka: t.t. rozkládá kolem 235 °C.

Elementární analýza pro C₂₆H₂₈N₆O.HCl.1,5H₂O

Vypočteno: C, 61,96; H, 6,40; N, 16,67

Nalezeno: C, 61,97; H, 6,26; N, 16,28

Příklad 67b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu a získá se 90 mg (18 %) jako pevná látka bílé barvy. HCl sůl se připraví z EtOAc a získá se bílá pevná látka: t.t., rozklad při okolo 265 °C.

Elementární analýza pro C₂₆H₂₈N₆O.HCl.1,5H₂O

Vypočteno: C, 61,96; H, 6,40; N, 16,67

Nalezeno: C, 61,98; H, 6,25; N, 16,38

Příklad 68a

3-[cis-4-[4-(6-Methoxy-1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-
-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 4-(5-kyan-1-methyl-3-indolyl)cyklohexanonu (0,43 g, 1,8 mmol), 6-methoxy-4-piperazin-1-yl-1H-indolu (0,4 g, 1,8 mmol), triacetoxytetrahydroboritanu sodného (0,77 g, 2,7 mmol) a kyseliny octové (0,21 ml, 3,6 mmol) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1 N vodného hydroxidu sodného (10 ml) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (2 x 50 ml), poté se suší nad bezvodým síranem sodným a filtrují se. Chromatografií (5% methanol/ethylacetát) se získá 0,38 g (48 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka: t.t. 182 až 185 °C.

HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. 225 až 226 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}N_5O \cdot 0,2HCl \cdot 0,25H_2O \cdot 0,40C_4H_8O_2$

Vypočteno: C, 62,79; H, 6,53; N, 12,37

Nalezeno: C, 62,28; H, 6,44; N, 12,97

Příklad 68b

3-[trans-4-[4-(6-Methoxy-1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-
-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 33% výtěžku (0,26 g) jako pevná látka bílé barvy: t.t. 157 až 160 °C. HCl sůl se připraví v ethylacetátu: t.t. > 210 °C.

Elementární analýza pro $C_{28}H_{31}N_5O \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$

Vypočteno: C, 64,82; H, 6,58; N, 13,94

Nalezeno: C, 65,04; H, 6,82; N, 13,54

Příklad 69

5-Fluor-3-{4-[4-(6-methoxynaftalen-2-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1H-indol

K 400 mg (1,66 mmol) 1-(6-methoxynaftalen-2-yl)piperazinu v 40 ml CH_2Cl_2 a 100 mg ledového HOAc se při teplotě 23 °C přidá 384 mg (1,66 mmol) 4-(5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohex-3-enonu a poté 216 mg, (1,89 mmol) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě 23 °C a poté se přenesse do děličky a rozdělí se mezi vodu a CH_2Cl_2 . Organické složky se promyjí solankou, suší se nad MgSO_4 a chromatografují se na silikagelu eluováním 20:1 EtOAc:2 M NH_3 v MeOH. Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 115 mg (1,3 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 640 mg (1,40 mmol, 84% výtěžek) soli oxalátu sloučeniny uvedené v názvu jako bílá krystalická pevná látka: t.t. 200 až 203 °C; MS (ES) m/z 458 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}$

Vypočteno: C, 67,95; H, 6,25; N, 7,67

Nalezeno: C, 66,64; H, 6,71; N, 7,11

Příklad 70a

3-[4-[(Cis)-4-(6-[1,3]dioxolan-2-ylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

1,36 g (4,8 mmol) 6-[1,3]Dioxolan-2-yl-8-piperazinylchinolinu se spojí s 1-methyl-3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilem (1,53 g, 7,2 mmol), 0,43 g (7,2 mmol) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ a 100 ml CH_2Cl_2 za pomoci procesu, který je popsán v příkladě 1a. Surovina se chromatografuje na silikagelu v gradientu CH_2Cl_2 na 10:1 CH_2Cl_2 : MeOH a cis sloučenina se izoluje, (R_f = 0,39,

10:1 CH₂Cl₂ : MeOH). Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 0,09 g (1,0 mmol) (CO₂H)₂ v absolutním EtOH a získá se 1,0 g (1,9 mmol, 40% výtěžek) soli oxalátu cis izomeru sloučeniny uvedené v názvu jako žlutá krystalická pevná látka: t.t. 105 °C; MS (ES) m/z 522 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₂H₃₅N₅O₂

Vypočteno: C, 73,68; H, 6,76; N, 13,43

Nalezeno: C, 73,67; H, 6,82; N, 13,23

Příklad 70b

3-[4-[(Trans)-4-(6-[1,3]dioxolan-2-ylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl-1H-indol-5-karbonitril

Získá se také trans sloučenina, (R_f = 0,24, 10:1 CH₂Cl₂ : MeOH). Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 0,07 g (0,8 mmol) (CO₂H)₂ v absolutním EtOH a získá se 0,80 g (1,5 mmol, 31% výtěžek): t.t. 160 °C; MS (ES) m/z 522 (M+H)⁺.

Elementární analýza pro C₃₂H₃₅N₅O₂

Vypočteno: C, 73,68; H, 6,76; N, 13,43

Nalezeno: C, 67,05; H, 6,27; N, 12,03

Příklad 71

8-[4-[(cis)-4-(5-Kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl]-6-chinolinkarbaldehyd

K 920 mg (1,8 mmol) 3-[4-[(cis)-4-(6-[1,3]dioxolan-2-ylchinolin-8-yl)piperazinyl]cyklohexyl-1H-indol-5-karbonitrilu v 7 ml THF a 14 ml ledové HOAc se při teplotě 23 °C přidá 0,8 ml 6N HCl. Reakční směs se zahřívá 5 hodin při teplotě 40 °C. Těkavé látky

se odstraní rotačním odpařováním a vodná složka se neutralizuje 5 N NaOH. Organické složky se extrahují do CH_2Cl_2 a promyjí se solankou, suší se nad MgSO_4 a chromatografují se na silikagelu eluováním 10:1 CH_2Cl_2 : MeOH. Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 147 mg (1,6 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 780 mg (1,3 mmol, 72% výtěžek) soli oxalátu sloučeniny uvedené v názvu jako krystalická pevná látka světle žluté barvy: t.t. 172 až 174 °C; MS (ES) m/z 478 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$

Vypočteno: C, 75,44; H, 6,54; N, 14,66

Nalezeno: C, 73,27; H, 6,66; N, 13,98

Příklad 72

8-[4-[(trans)-4-(5-Kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl]-6-chinolinkarbaldehyd

Trans sloučenina se získá za pomoci procesu, který je popsán v příkladě 4, spojením 750 mg (1,4 mmol) 3-[4-[(trans)-4-(6-[1,3]dioxolan-2-ylchinolin-8-yl)piperazinyl]cyklohexyl-1H-indol-5-karbonitrilu, 6 ml 6N HCl, 7 ml THF, 7 ml ledové HOAc. Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 85 mg (0,9 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 450 mg (0,76 mmol, 42% výtěžek): t.t. 201 až 203 °C; MS (ES) m/z 478 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$

Vypočteno: C, 75,44; H, 6,54; N, 14,66

Nalezeno: C, 72,10; H, 6,80; N, 12,64

Příklad 73

8-[4-[(cis)-4-(5-Kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-

-piperaziny]l]-6-chinolinkarboxylová kyselina

K 750 mg (1,6 mmol) 8-[4-[(cis)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperaziny]l]-6-chinolinkarbaldehydu v 60 ml terc.BuOH a 8 ml $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ se při teplotě 23 °C přidá roztok 1,3 mg (14,4 mmol) NaClO_2 , 1,3 g (10,8 mmol) NaH_2PO_4 v 3 ml vody. Směs se míchá 12 hodin při teplotě 23 °C a těkavé látky se odstraní rotačním odpařováním. Reakční směs se přenesse do děličky a rozdělí se mezi vodu a CH_2Cl_2 . Organické složky se promyjí solankou, suší se nad MgSO_4 a chromatografují se na silikagelu eluováním 20:1 CH_2Cl_2 : MeOH, který obsahuje 5% ledové HOAc. Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 75 mg (0,83 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 390 mg (0,6 mmol, 38% výtěžek) soli oxalátu sloučeniny uvedené v názvu ve formě krystalické pevné látky nahnědlé barvy: t.t. 230 °C; MS (ES) m/z 494 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$

Vypočteno: C, 73,00; H, 6,33; N, 14,19

Nalezeno: C, 50,91; H, 4,92; N, 7,70

Příklad 74

8-[4-[(trans)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperaziny]l]-6-chinolinkarboxylová kyselina

Trans se získá za pomoci procesu, který je popsán v příkladu 73, spojením 0,30 g (0,60 mmol) 8-[4-[(trans)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperaziny]l]-6-chinolinkarbaldehydu, 0,48 g (5,5 mmol) NaClO_2 , 0,48 g (4,1 mmol) NaH_2PO_4 , 24 ml t-BuOH, 3 ml $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ a 6 ml vody. Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 54 mg (0,60 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 97 mg (0,16 mmol, 10% výtěžek): t.t. 275 °C MS (ES) m/z 494 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{31}N_5O$

Vypočteno: C, 75,44; H, 6,54; N, 14,66

Nalezeno: C, 50,42; H, 4,66; N, 8,82

Příklad 75

Methyl 8-[4-[(cis)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperaziny]-6-chinolinkarboxylát

K 50 mg (0,1 mmol) 8-[4-[(cis)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperaziny]-6-chinolinkarboxylové kyseliny v 1 ml MeOH a 3 ml $C_6H_5CH_3$ se při teplotě 23 °C přidá 0,9 ml (0,39 mmol) 10% roztoku $(CH_3)_3SiCHN_2$ v hexanech. Směs se míchá 12 hodin při teplotě 23 °C a poté se těkavá látka odstraní rotačním odpařováním. Hrubý produkt se chromatografuje na silikagelu eluováním 20:1 CH_2Cl_2 : MeOH. Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 5 mg (0,05 mmol) $(CO_2H)_2$ v absolutním EtOH a získá se 20 mg (0,04 mmol, 40% výtěžek) soli oxalátu sloučeniny uvedené v názvu jako krystalická pevná látka nahnědlé barvy: t.t. 153 až 155 °C; MS (ES) m/z 599 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $C_{31}H_{33}N_5O_2$.

Vypočteno: C, 66,28; H, 5,90; N, 11,71

Nalezeno: C, 61,49; H, 5,85; N, 10,35

Příklad 76a

3-[4-[(cis)-4-(7-Methoxy-8-chinolinyl)-1-piperaziny]-cyklohexyl]-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

7-Methoxy-8-(1-piperaziny)chinolin (400 mg, 1,6 mmol) se spojí s 404 mg (1,6 mmol) 1-methyl-3-(4-oxocyklohexyl)-1H-

-indol-5-karbonitrilu, 510 mg (2,4 mmol) Na(OAc)₃BH, 143 mg (2,4 mmol) ledové HOAc v 30 ml CH₂Cl₂ za pomoci procesu, který je popsán v příkladě 69. Surovina se chromatografuje na silikagelu eluováním 20:1 CH₂Cl₂ : MeOH, cis sloučenina se izoluje (R_f = 0,34, 10:1 EtOAc : MeOH). Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 27 mg (0,30 mmol) (CO₂H)₂ v absolutním EtOH a získá se 179 mg (0,37 mmol, 23% výtěžek) soli oxalátu sloučeniny uvedené v názvu jako pevná krystalická látka žluté barvy: t.t. 183 až 186 °C; MS (ES) m/z 480 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₀H₃₃N₅O

Vypočteno: C, 67,43; H, 6,19; N, 12,29

Nalezeno: C, 65,38; H, 6,34; N, 11,83

Příklad 76b

3-[4-[(trans)-4-(7-Methoxy-8-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl]-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans sloučenina se získá ve stejnou dobu (R_f = 0,17, 10:1 EtOAc : MeOH). Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 12 mg (0,13 mmol) (CO₂H)₂ v absolutním EtOH a získá se 80 mg (,17 mmol, 11% výtěžek): t.t. 144 až 148 °C; MS (ES) m/z 480 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₀H₃₃N₅O

Vypočteno: C, 67,43; H, 6,19; N, 12,29

Nalezeno: C, 64,17; H, 6,37; N, 11,68

Příklad 77a

8-[4-[(cis)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperazinyl]-N,N-dimethyl-6-chinolinkarboxamid

N,N-dimethyl-8-(1-piperaziny)-6-chinolinkarboxamid (300 mg, 1,1 mmol) se spojí s 267 mg (1,1 mmol) 1-methyl-3-(4-oxo-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu, 339 mg (1,6 mmol) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, 96 mg (1,6 mmol) ledové HOAc v 20 ml CH_2Cl_2 za pomoci procesu, který je popsán v příkladu 69. Hrubý produkt se chromatografuje na silikagelu s gradientem EtOAc na 10:1 EtOAc : MeOH a cis sloučenina se izoluje ($R_f = 0,43$, 10:1 EtOAc : 2M NH_3 v MeOH). Frakční složky se spojí, stripují se a působí se na ně 35 mg (0,39 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 210 mg (0,40 mmol, 36% výtěžek) soli oxalátu ve formě krystalické pevná látka světle žluté barvy: t.t. 163 až 165 °C; MS (ES) m/z 521 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}$

Vypočteno: C, 66,83; H, 6,27; N, 13,75

Nalezeno: C, 59,62; H, 6,15; N, 11,33

Příklad 77b

8-[4-[(trans)-4-(5-kyan-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperaziny]-N,N-dimethyl-6-chinolinkarboxamid

Trans sloučenina se získá ve stejnou dobu, ($R_f = 0,33$, 10:1 EtOAc : 2M NH_3 v MeOH). Frakční složky produktu se spojí, stripují se a působí se na ně 15 mg (0,17 mmol) $(\text{CO}_2\text{H})_2$ v absolutním EtOH a získá se 80 mg (0,15 mmol, 14% výtěžek): t.t. 160 až 163 °C; MS (ES) m/z 521 (MH)⁺.

Elementární analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}$

Vypočteno: C, 66,83; H, 6,27; N, 13,75

Nalezeno: C, 62,7; H, 6,52; N, 12,33

Příklad 78

6-Methoxy-8-{cis-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexyl]-1-piperazinyl}chinolin

K míchanému roztoku 195 mg (0,80 mmol) 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)chinolinu v 10 ml 1,2-dichlorethanu se při teplotě 23 °C přidá 177,9 mg (0,83 mmol) 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-cyklohexanonu, 254 mg (1,2 mmol) triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 78 mg (1,3 mmol) ledové kyseliny octové. Reakce se monitoruje TLC na destičce silikaglelu eluováním CH₂Cl₂/MeOH (10:1). Reakční směs se míchá 64 hodin při teplotě 23 °C a reakce se poté zastaví přidáním 10 ml 1 N NaOH a reakční směs se extrahuje CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Vodná vrstva se upraví na pH 10 pomocí AcOH a znovu se extrahuje CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (2 x 75 ml), suší se nad MgSO₄, filtrují se a odpaří se, čímž se získá pevná látka nahnědlé barvy.

Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití gradientové eluce CH₂Cl₂/MeOH (40:1 na 10:1 na 4:1). Vhodné frakční složky se spojí a odpaří se a získá se 94,8 mg (0,21 mmol, 27% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu jako pevná krystalická látka nahnědlé barvy.

Oxalátová sůl sloučeniny uvedené v názvu se připraví přidáním 19 mg (0,21 mmol) kyseliny šťavelové k 92 mg (0,21 mmol) sloučeniny uvedené v názvu v 1 ml ethanolu při teplotě 23 °C. Směs se míchá 64 hodin při teplotě 23 °C a pevná látka se poté z roztoku vysráží. K suspenzi se přidá diethylether (5 ml) a suspenze se ochladí na teplotu 0 °C a produkt znovu krystalizuje. Sražená pevná látka se sebere a promyje se etherem a získá se 79,5 mg (15 mmol, 71% výtěžek) oxalátové soli: t.t. 216 až 220 °C; MS (ES) m/z 442,3 (MH)⁺, 221,6 (M/2 + H)⁺.

Elementární analýza pro $C_{29}H_{33}N_5O_5$

Vypočteno: C, 65,48; H, 6,25; N, 13,17

Nalezeno: C, 62,66; H, 5,95; N, 11,67

Příklad 79

6-Methoxy-8-{cis-4-[4-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-cyklohexyl]-1-piperazinyl}chinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 78, za použití 4-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu (204,7 mg, 0,89 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Výtěžek: 30 % (108,5 mg, 0,24 mmol); viskózní olej žluté barvy.

Oxalátová se připraví podle postupu, který byl dříve popsán v příkladě 78, za použití 108,5 mg (0,24 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Výtěžek: 30 % (39,2 mg, 0,072 mmol): t.t. 105 až 110 °C; MS (ES) m/z 456,3 (MH)⁺, 228,8 (M/2 + H)⁺.

Elementární analýza pro $C_{30}H_{35}N_5O_5$

Vypočteno: C, 66,00; H, 6,46; N, 12,83

Nalezeno: C, 58,43; H, 6,31; N, 10,57

Příklad 80

8-{cis-4-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperazinyl}-6-methoxychinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 78, za použití 4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-cyklohexanonu (401 mg, 1,87 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]-

pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Výtěžek: 28 % (243 mg, 0,53 mmol); krystalická pevná látka bílé barvy.

Oxalátová sůl se připraví podle postupu, který je předběžně popsán v příkladě 78, za použití 78,0 mg (0,24 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Výtěžek: 66 % (61,1 mg, 0,11 mmol) jako pevná látka bílé barvy: t.t. 239 až 243 °C; MS (ES) m/z 459,3 (MH)⁺, 230,1 (M/2 + H).

Elementární analýza pro C₃₀H₃₃FN₄O₅

Vypočteno: C, 65,64; H, 6,06; N, 10,21

Nalezeno: C, 65,16; H, 6,40; N, 9,86

Příklad 81

8-{cis-4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperazinyl}-6-methoxychinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 78, za použití 4-(6-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (230 mg, 0,94 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo-[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Výtěžek: 30 % (131,6 mg, 0,28 mmol); krystalická pevná látka bílé barvy.

Oxalátová sůl se připraví podle postupu, který je dříve popsán v příkladě 78, za použití 127,9 mg (0,27 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Výtěžek: 20 % (30,1 mg, 0,054 mmol): t.t. 219 až 223 °C; MS (ES) m/z 473,2 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₁H₃₅FN₄O₅

Vypočteno: C, 66,14; H, 6,27; N, 9,95

Nalezeno: C, 66,26; H, 6,16; N, 7,49

Příklad 82

6-Methoxy-8-(4-{(cis)-4-[5-(trifluormethyl)-1H-indol-3-yl]-cyklohexyl}-1-piperazinyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 78, za použití 4-(5-trifluormethyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (271,5 mg, 0,97 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Výtěžek: 12 % (57 mg, 0,12 mmol); ne zcela bílá pevná látka.

Oxalátová sůl se připraví podle postupu, který je dříve popsán v příkladě 78, za použití 25,6 mg (0,050 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Výtěžek: 67 % (20 mg, 0,033 mmol): t.t. 143 až 147 °C; MS (ES) m/z 509,4 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₁H₃₃F₃N₄O₅

Vypočteno: C, 62,17; H, 5,55; N, 9,35

Nalezeno: C, 57,55; H, 5,84; N, 8,63

Příklad 83a

(cis)-6-Methoxy-8-(4-{4-[1-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indol-3-yl]cyklohexyl}piperazinyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 78, za použití 4-(1-methyl-5-trifluormethyl-1H-indol-3-yl)cyklohexanonu (750,3 mg, 2,54 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Mžiková chromatografie se provede za použití gradientové eluce ethylacetát/MeOH (40:1 na 10:1 na 4:1) namísto CH₂Cl₂/MeOH; R_f = 0,36. Výtěžek: 12 % (162,1 mg, 0,30 mmol); nahnědlá pevná látka.

Oxalátová sůl se připraví podle potupu, který je popsán dříve v příkladě 78, za použití 93,5 mg (0,18 mmol) sloučeniny

uvedené v názvu. Výtěžek: 29 % (31,4 mg, 0,051 mmol): t.t. 101 až 104 °C; MS (ES) m/z 523,2 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₂H₃₅F₃N₄O₅

Vypočteno: C, 62,70; H, 5,76; N, 9,14

Nalezeno: C, 55,43; H, 6,21; N, 7,75

Příklad 83b

(trans)-6-Methoxy-8-(4-{4-[1-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indol-3-yl]cyklohexyl}piperazinyl)chinolin

Trans sloučenina (R_f = 0,26) se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer v 11% výtěžku (140 mg, 0,27 mmol) jako nahnědlá pevná látka. Oxalátová sůl se připraví podle postupu, který je popsán dříve v příkladě 78, za použití 100 mg (0,19 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. Výtěžek: 86 % (101 mg, 0,16 mmol): t.t. 111 až 115 °C; MS (ES) m/z 523,3 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₂H₃₅F₃N₄O₅

Vypočteno: C, 62,70; H, 5,76; N, 9,14

Nalezeno: C, 59,47; H, 5,80; N, 7,93

Příklad 84

3-{(cis)-4-[4-(6-Methoxy-8-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle podobného postupu k tomu, který je popsán v příkladě 78, za použití 1-methyl-3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-6-karbonitrilu (164 mg, 0,69 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Mžíková chromatografie se provede za použití gradientové eluce ethylacetát/MeOH (40:1 na 10:1 na 4:1) namísto CH₂Cl₂/MeOH. Výtěžek: 20 % (80,4 mg, 0,17 mmol); pevná látka žluté barvy.

Oxalátová sůl se připraví podle postupu, který je popsán dříve v příkladě 78, za použití 80,4 mg (0,17 ml) sloučeniny uvedené v názvu a DMF namísto EtOH. Výtěžek: 56 % (53,4 mg, 0,094 mmol): t.t. 111 až 114 °C; MS (ES) m/z 480,2 (MH)⁺, 240,7 (M/2 + H)⁺.

Elementární analýza pro C₃₂H₃₅N₅O₅

Vypočteno: C, 67,43; H, 6,19; N, 12,29

Nalezeno: C, 62,99; N, 5,98; N, 11,16

Příklad 85

3-{4-[4-(6-Methoxy-8-chinolinyl)-1-piperaziny]cyklohexyl}-1H-indol-6-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu, který je popsán v příkladě 78, za použití 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-6-karbonitrilu (404,8 mg, 1,7 mmol) namísto 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)cyklohexanonu. Mžiková chromatografie se provede za použití gradientové eluce ethylacetát/MeOH (40:1 na 10:1 na 4:1) namísto CH₂Cl₂/MeOH. Výtěžek: 63 % (493,7 mg, 1,06 mmol); nahnědlá pevná látka.

Oxalátová sůl se připraví podle postupu, který je popsán dříve v příkladě 78, za použití 183,5 mg (0,39 mmol) sloučeniny uvedené v názvu a DMF namísto EtOH. Výtěžek: 43 % (93 mg, 0,20 mmol): t.t. 242 až 244 °C; MS (ES) m/z 466,2 (MH)⁺.

Elementární analýza pro C₃₁H₃₃N₅O₅

Vypočteno: C, 66,97; H, 5,98; N, 12,60

Nalezeno: C, 67,56; H, 6,09; N, 13,15

Příklad 86a

8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 0,270 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 20 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,245 g 4-(5-fluor-1-methyl-1H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,530 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,09 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,115 g žádaného produktu: t.t. 216 až 218 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 473 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 86b

8-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,013020 g): t.t. 198 až 200 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 473 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 87a

8-{4-[4-((1,4-cis)-1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 0,350 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,335 g 4-(1-H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,840 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml

kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 125 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,041 g žádaného produktu: t.t. 165 až 171 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 441 (M^+H , 100).

Příklad 87b

8-{4-[4-((1,4-trans)-1H-Indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,023 g): t.t. 118 až 122 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 441 (M^+H , 100).

Příklad 88a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,243 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,252 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,527 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,085 g

žádaného produktu: t.t. 239 až 240 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 480 (M^+H , 100).

Příklad 88b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,029 g): t.t. 225 až 228 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 480 (M^+H , 100).

Příklad 89a

6-Methoxy-8-{4-(1,4-cis)-[4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin

K roztoku 0,243 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,250 g 4-(1-methyl-1H-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,527 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,120 g žádaného produktu: t.t. 190 až 191 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 455 (M^+H , 100).

Příklad 89b

6-Methoxy-8-{4-(1,4-trans)[4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,027 g): t.t. 208 až 210 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 455 (M^+H , 100).

Příklad 90a

8-{4-(1,4-cis)[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methylchinolin

K roztoku 0,275 g 6-methyl-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,326 g 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,639 g triacetoxatetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,145 g žádaného produktu: t.t. 179 až 181 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 457 (M^+H , 100).

Příklad 90b

8-{4-(1,4-trans)[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methylchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,043 g): t.t. 98 až 103 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 457 (M^+H , 100).

Příklad 91a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Kyan-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}6-methylchinolin

K roztoku 0,300 g 6-methyl-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,280 g 4-(1-H-3-indolyl)cyklohexanonu a poté 0,700 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,125 g žádaného produktu: t.t. 132 až 135 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 425 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 91b

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Kyan-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methylchinolin

K roztoku 0,275 g 6-methyl-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,315 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,639 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,175 g žádaného produktu: t.t. 142 až 147 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 450 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 92

8-{(1,4-cis)-4-[4-(1-Ethyl-5-fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 0,400 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 20 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,300 g 4-(5-fluor-1-ethyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,651 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,4 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,041 g žádaného produktu: t.t. 203 až 205 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 487 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 93a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 500 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 20 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,565 g 4-(5-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 1,1 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,4 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 200 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,077 g žádaného produktu: t.t. 170 až 172 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 93b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,039 g): t.t. 185 až 186 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 94a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Izopropoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,350 g 6-izopropoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,356 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,405 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,08 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,141 g žádaného produktu: t.t. 223 až 226 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 508 (M^+H , 100).

Příklad 94b

3-{(1,4-trans)-4-[5-(6-Izopropoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,087 g): t.t. 221 až 223 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 508 (M^+H , 100).

Příklad 95a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Fluorochinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,300 g 6-fluor-8-piperazinochinolinu v 10 ml CH_2Cl_2 se přidá nejprve 0,411 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,359 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 ml kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,187 g žádaného produktu: t.t. 230 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 468 (M^+H , 100).

Příklad 95b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Fluorochinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,039 g): t.t. 214 až 216 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 468 (M^+H , 100).

Příklad 96a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Trifluormethoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,297 g 6-trifluormethoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,272 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,316 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 ml kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,166 g žádaného produktu: t.t. 206 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 534 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 96b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Trifluormethoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se získá ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,064 g): t.t. 170 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 534 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 97a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,500 g 5-methoxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,544 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-

-indol-5-karbonitrilu a poté 0,633 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,310 g žádaného produktu: t.t. 221 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 480 (M^+H , 100).

Příklad 97b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,118 g): t.t. 206 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 480 (M^+H , 100).

Příklad 98a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-fluorchinolin

K roztoku 0,300 g 6-fluor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,411 g 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,349 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 ml kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75%

ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,190 g žádaného produktu: t.t. 194,5 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 461 (M^+H , 100).

Příklad 98b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-fluorchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,062 g): t.t. 171 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 461 (M^+H , 100).

Příklad 99a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Benzyloxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,300 g 6-benzyloxy-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,252 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,297 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,172 g žádaného produktu: t.t. 171 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 556 (M^+H , 100).

Příklad 99b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Benzylloxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,083 g): t.t. 118,5 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 556 (M^+H , 100).

Příklad 100

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Hydroxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 0,100 g 3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-benzylloxychinolin-8-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu v THF se přidá k suspenzi 0,015 g 10% Pd/C v MeOH a hydrogenuje se 0,5 hodiny. Filtruje se a rozpouštědlo se odpaří a získá se 0,045 g žádaného produktu: t.t. 144 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 466 (M^+H , 100).

Příklad 101

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Fluor-8-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5'-karboxamid

K roztoku 0,100 g 6-fluor-8-{4-[4-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-1-piperazinyl}chinolinu v 5 ml (THF : MeOH) se přidá nejprve 1 ml 5N NaOH a poté 2 ml 30% H_2O_2 . Směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Přidá se voda a produkt se filtruje a získá se 0,035 g žádaného produktu: t.t. 289 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 486 (M^+H , 100).

Příklad 102a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Trifluormethylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,250 5-trifluormethyl-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,224 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,287 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,057 g žádaného produktu: t.t. 231 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 518 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 102b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Trifluormethylchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,044 g): t.t. 194 až 197 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 518 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 103a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,300 g 6-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,305 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-

-karbonitrilu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného s a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,057 g žádaného produktu: t.t. 222 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 103b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Chlorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,044 g): t.t. 229 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 104a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-chlorchinolin

K roztoku 0,247 g 6-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,245 g 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se

0,070 g žádaného produktu: t.t. 219 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 (M^+H , 100).

Příklad 104b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-6-chlorchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,049 g): t.t. 193 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 (M^+H , 100).

Příklad 105a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Chlor-8-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-´karbonitril

K roztoku 0,250 g 5-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,260 g 3-(4-oxocyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-´karbonitrilu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,080 g žádaného produktu: t.t. 243 až 248 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 105b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Chlor-8-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-´karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,034 g): t.t. 192 až 196 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 106a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-chlorchinolin

K roztoku 0,250 g 5-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,224 g 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,053 g žádaného produktu: t.t. 196 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 (M^+H , 100).

Příklad 106b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-chlorchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,025 g): t.t. 196 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 (M^+H , 100).

Příklad 107a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-chlorchinolin

K roztoku 0,250 g 5-chlor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,250 g 4-(6-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,030 g žádaného produktu: t.t. 107 až 110 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 107b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-chlorchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,014 g): t.t. 228 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

Příklad 108a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Benzyloxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

K roztoku 0,650 g 6-methoxy-8-piperazinochinolinu v 15 ml DCE se přidá nejprve 0,959 g 4-(5-benzyloxy-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,790 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,5 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes

noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,175 g žádaného produktu: t.t. 168 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 561 (M^+H , 100).

Příklad 108b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Benzyloxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,055 g): t.t. 228 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 561 (M^+H , 100).

Příklad 109a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-fluorchinolin

K roztoku 0,231 g 5-fluor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,245 g 4-(6-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,030 g žádaného produktu: t.t. 112 až 115 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 461 (M^+H , 100).

Příklad 109b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(6-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-fluorchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,010 g). MS (ES) m/z (relativní intenzita): 461 (M^+H , 100).

Příklad 110

3-{(1,4-cis)-4-[4-(6-Methoxy-8-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-ol

Roztok 0,120 g 8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-benzyloxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}-6-methoxychinolinu v 10 ml THF se přidá k suspenzi 0,100 g 10% Pd/C v MeOH a hydrogenuje se 1 hodinu. Filtruje se a rozpouštědlo se odpaří a získá se 0,036 g žádaného produktu: t.t. 250 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 471 (M^+H , 100).

Příklad 111a

8-{(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-fluorchinolin

K roztoku 0,200 g 5-fluor-8-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,245 g 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,1 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou

a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 50% ethylacetát v hexanech, 75% ethylacetát v hexanech a nakonec 100% ethylacetát a získá se 0,040 g žádaného produktu: t.t. 199 až 202 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 461 (M^+H , 100).

Příklad 111b

8-{(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}-5-fluorchinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,021 g): t.t. 197 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 461 (M^+H , 100).

Příklad 112a

8-Chlor-7-{(1,4-cis)-4-[4-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]-1-piperazinyl}chinolin

K roztoku 0,247 g 8-chlor-7-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,245 g 4-(5-fluor-1-methyl-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,085 g žádaného produktu: t.t. 182 až 184 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 (M^+H , 100).

Příklad 112 b

8-Chlor-7-{(1,4-trans)-4-[4-(5-fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyklohexyl]-1-piperazinyl}chinolin

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,025 g): t.t. 181 až 182 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 478 (M^+H , 100).

Příklad 113a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(8-Chlor-7-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,247 g 8-chlor-7-piperazinochinolinu v 10 ml DCE se přidá nejprve 0,252 g 4-(5-fluor-1-methyl-1-H-3-indolyl)-cyklohexanonu a poté 0,274 g triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,2 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyje vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se filtruje přes 100 ml silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanech, 75% ethylacetátu v hexanech a nakonec 100% ethylacetátu a získá se 0,075 g žádaného produktu: t.t. 240 až 242 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 113b

3-{(1,4-trans)-4-[4-(8-Chlor-7-chinolinyl)-1-piperazinyl]-cyklohexyl}-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer se izoluje ve stejnou dobu jako cis izomer jako ne zcela bílá pevná látka (0,015 g): t.t. 232 až 237 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 485 (M^+H , 100).

Příklad 114a

3-{(1,4-cis)-4-[4-(4-Fluorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 0,310 g (1,34 mmol) 4-fluor-8-piperazinochinolinu v 50 ml CH₂Cl₂ se přidá nejprve 0,319 g (1,34 mmol) 3-(oxo-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitrilu a poté 0,402 g (1,5 ekv.) triacetoxytetrahydroboritanu sodného a 0,076 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakce se zastaví přidáním 1N NaOH a produkt se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje vodou a suší se. Produkt se filtruje přes 75 ml silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanech a 75% ethylacetátu v hexanech a získá se 0,185 g cis produktu: t.t. 152 až 160 °C; MS (ES) m/z (relativní intenzita): 454,3 (M⁺+H, 100).

Příklad 114b

3-{(1,4-trans)-4-[4-[(4-Fluorchinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril

Trans izomer (0,065 g) se izoluje ve stejnou dobu jako cis sloučenina, jako ne zcela bílá pevná látka: t.t. 144 až 152 °C. MS (ES) m/z (relativní intenzita): 454,4 (M⁺+H, 100).

Aktivita sloučenin podle vynálezu je demonstrována následujícími standardními farmakologickými testovacími postupy.

PCR klonování lidského receptorového subtypu 5-HT_{1A} z lidské genové knihovny dříve popsal Chanda a kol., Mol. Pharmacol.

43: 516 (1993). Během této zkoušky se použily stabilní vaječné buněčné linie čínských křečků exprimující lidský receptorový subtyp (buňky 5-HT_{1A}.CHO). Buňky se udržovaly v DMEM obohaceném 10% fetálním hovězím sérem s neesenciálními aminokyselinami a penicilinem/streptomycinem.

Buňky se pěstovaly na 95-100% pokrytí jako monovrstva a poté se sebraly membrány pro vazebné studie. Buňky se opatrně seškrábaly z kulturních ploten, přenesly se do zkumavek k odstředění a promyly se dvakrát odstředěním (2000 otáček/minutu po dobu 10 minut při 4 °C) v pufru (50 mM Tris; pH 7,5). Výsledné pelety se rozdělily alikvotně a uložily při 80 °C. V den zkoušky se buňky nechaly roztát na ledu a resuspendovaly se v pufru. Studie se provedla za použití [³H]8-OH-DPAT jako radioligandu. Vazebná zkouška se provedla v 96 jamkových mikrotitračních plotnách ve finálním objemu pufru 250 µl. Konkurenční zkoušky se prováděly za použití 7 koncentrací nezařazeného léčiva a při finální koncentraci ligandu 1,5 nM. Nespecifická vazba se stanovila v přítomnosti 10 µM 5HT. Saturační analýza se provedla za použití [³H]8-OH-DPAT při koncentracích v rozsahu od 0,3 - 30 nM. Po 30 minutách inkubace při teplotě místnosti se reakce zakončila přidáním studeného pufru a rychlou filtrací za použití M-96 Brandel Cell Harvester (Caithersburg, MD) přes GF/B filtr předem nasycený po dobu 30 minut v 0,5% polyethyleniminu.

Ke stanovení afinity sloučenin vůči serotoninovému transportéru se použije protokol, který je podobný protokolu, který použil Cheetham a kol., *Neuropharmacol.*, 32:737 (1993). Stručně řečeno, čelní kortikální membrány připravené ze samců krys Sprague-Dawley se inkubovaly s ³H-paroxetinem (0,1 nM) po dobu 60 minut při 25 °C. Všechny zkumavky obsahovaly buď vehikulum, testovanou sloučeninu (jedna až osm koncentrací)

nebo nasycenou koncentraci fluoxetinu ($10\ \mu\text{M}$) ke stanovení specifické vazby. Všechny reakce se zakončily přidáním ledem chlazeného Tris pufru a poté rychlou filtrací za použití filtračního zařízení Tom Tech k separaci vazby z volného ^3H -paroxetinu. Vazebná radioaktivita se kvantifikovala za použití počítače Wallac 1205 Beta Plate®. Ke stanovení hodnot IC_{50} se použila nelineární regresní analýza, které byly převedeny na hodnoty K_i za použití metody Chenga a Perusoffa, Biochem. Pharmacol., 22:3099 (1973); $K_i = \text{IC}_{50}/((\text{konc. radioligandu})/(1+KD)))$.

Vazebná zkouška [35]-GTP γ S byla podobná zkoušce, kterou použil Lazareno a Birdsall, Br. J. Pharmacol. 109: 1120 (1993). Stručně řečeno, 5-HT $_{1A}$ klonované receptorové membránové fragmenty (jak se použilo pro zkoušku vazby receptoru 5-HT $_{1A}$) se uchovaly při $-70\ ^\circ\text{C}$ do doby použití. Pokud to bylo žádoucí, membrány se roztavily, odstředily při $40\ 000 \times g$ po dobu 10 minut a resuspendovaly se při $4\ ^\circ\text{C}$ po dobu 10 minut ve zkušebním pufru (25 mM HEPES, 3 mM MgCl_2 , 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, $10\ \mu\text{M}$ GDP, 500 mM DTT, pH 8,0). Tyto membrány se potom inkubovaly po dobu 30 minut při $30\ ^\circ\text{C}$ s [35 S]GTP γ S (1 nM) v přítomnosti vehikulu, testované sloučeniny (jedna až 5 koncentrací) nebo přebytku 8-OH-DPAT k definování maximální agonistové odezvy. Všechny reakce se zakončily přidáním ledem chlazeného Tris pufru a následovala rychlá filtrace za použití filtračního zařízení Tom Tech® k separaci vazby od volné [35 S]GTP γ S. Agonisty produkují zvýšené množství vazby [35 S]GTP γ S, zatímco antagonisty neprodukují žádné zvýšení ve vazbě. Vazebná radioaktivita se počítala a analyzovala jako shora.

Následující zkoušky se provedly inkubací buněk s DMEM obsahujícím 25 mM HEPES, 5 mM theofylin a $10\ \mu\text{M}$ pargylin po dobu 20 minut při $37\ ^\circ\text{C}$. Funkční aktivita byla zkoumána

zpracováním buněk s forskolinem (finální koncentrace 1 μM) a poté bezprostředně testovanou sloučeninou (6 koncentrací) po dobu dalších minut při 37 °C. V oddělených pokusech se předem inkubuje 6 koncentrací antagonistu po dobu 20 minut a přidá se 10 nM 8-OH-DPAT a forskolin. Reakce se zakončí odstraněním média a přidáním 0,5 ml studeného zkušebního pufru. Plotny se uchovají při -20 °C před zkoumáním tvorby cAMP zkouškou cAMP SPA (Amersham).

Testované sloučeniny odpovídají sloučeninám připraveným v příkladech 1 až 13 shora. Výsledky postupů jsou uvedeny v tabulce 1.

Příklad číslo	5-HT _{1A} (K _i , nM)	ST (K _i , nM,)	GTPγS ED50 (%EMax)	cAMP ED50 (EMax)
1a	32,0	38,0	327 (0%)	631 (0%)
1b	5,29	155	176 (32%)	17 (77%)
2a	117,3	27%		
2b	22,3	0%		
3a	36,7	5,4	650 (10%)	400 (0%)
3b	4,62	10,07	42,6 (51%)	155 (0%)
4a	33,5	12,7	278 (0%)	580 (0%)
4b	5,45	35%		85 (7,5%)
5a	0%	34%		
5b	78,7%	14%		
6a	325,7	28	84,6 (53%)	4,72 (80%)
6b	58,3	20%		
7a	69,6	1,62	539 (0%)	87 (0%)
7b	3,51	4,19		8,9 (83%)
8a	60,3	25%	0%	357 (0%)
8b	2,87	0%	38,6 (32%)	8,9 (77%)
9a	87,1	4%		
9b	13,0	12%		
10a	15,81	18%	0%	209 (0%)
10b	7,78	0%	16,3 (14%)	3,9 (79%)
11	0%	40		
12a	234	0,76		
12b	53,2	35%		
13a	563,5	8,9		
13b	827	40		
14a	819,9	17		
14b	0%	40		
15a	694,2	28		
15b	0%	16%		
16a	0%	29,0		
16b	0%@100nM	25%100nM		
17	0%	2,5		
18	129,4	1,36		

Příklad číslo	5-HT _{1A} (K _i , nM)	ST (K _i , nM,)	GTPγS ED50 (%EMax)	cAMP ED50 (EMax)
19a	264,4	5,72		
19b	26,2	24%	418(74%)	14,9(92%)
20a	631,2	29%		
20b	14,9	0%	35,5 (33%)	3,05 (75.5%)
21	110,4	11%		
22a	80,7	4,96	0%	101,3 (0%)
22b	11,6	36,5	4,5%	357(0%)
23a	103,2	22%		
23b	14,9	32%		
24a	65,7	6,90	15,4%	52,1(81%)
24b	11,3	36,0	73%	
25a	67,7	63,0	9%	16,0(0%)
25b	9,66	58,0	24(46%)	
26a	59,1	4,1	3960(18%)	59,6(0%)
26b	8,5	23,0	15 (39%)	
27a	69,7	8,6	139 (20%)	212 (0%)
27b	6,54	28,0	26 (66%)	
28	25,1	2,02	25(0%)	95(0%)
29a	43,9	2,25	23%	9,05 (0%)
29b	2,91	46,0%	34 (70%)	
30	24,5	1,25		29,5(95%)
31a	142,2	13		
31b	32,4	17%		
32a	245,6	14		
32b	49,1	22%		
33a	98,9	1,9		
33b	19,2	45,0		
33c	431,0	7,1		
34a	185,4	1,49		
34b	8,37	17,0		
35	70,1	91		
36	12,34	28	84,6(53%)	4,72(80%)
38	124	7,22		
44c	21,0	1,5	556(0%)	521(0%)

Jak vyplývá z výsledků uvedených shora, sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou aktivní vůči receptorům 5HT_{1A} a obecně zvyšují úroveň serotoninu inhibicí transportu 5-HT. Proto jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné při léčení chorob spojených s defekty koncentrace serotoninu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu je možno podávat orálně nebo parenterálně jako takové nebo ve směsi s běžnými farmaceutickými nosiči. Z látek, které je možné použít pro výrobu farmaceutických prostředků s účinným obsahem sloučenin podle vynálezu je také možné uvést látky pro úpravu chuti, mazadla, solubilizační a suspenzační činidla, plniva, kluzné látky, látky pro usnadnění lisování, pojiva, dezintegrační činidla nebo látky pro zapouzdření. V případě práškových materiálů je nosičem jemně prášková pevná látka, která se mísí s jemně práškovou složkou. Při výrobě tablet se účinná složka smísí s vhodným podílem nosiče a slisuje se na požadovaný tvar a rozměr. Práškové materiály a tablety s výhodou obsahují až 99 % účinné složky. Z použitelných pevných nosičů je možno uvést například fosforečnan vápenatý, stearát hořečnatý, mastek, různé cukry, laktózu, dextrin, škrob, želatinu, celulózu, methylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidon, vosky s nízkou teplotou tání a iontoměničové pryskyřice.

Kapalné nosiče je možno využít při výrobě roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů a elixírů sloučenin podle předkládaného vynálezu. Sloučeniny podle vynálezu je možno rozpustit nebo suspendovat ve farmaceuticky přijatelném kapalném nosiči, jako jsou voda, organické rozpouštědlo, směs těchto látek nebo farmaceuticky přijatelný olej nebo tuk. Kapalný nosič může obsahovat pomocné látky, jako solubilizační nebo emulgační činidla, konzervační prostředky, pufry, sladidla, látky pro úpravu chuti, suspenzační činidla, zahušťovadla, barviva,

stabilizátory a regulátory viskozity nebo osmotického tlaku. Jako příklady nosičů pro orální nebo parenterální podání je možno uvést vodu (zvláště s pomocnými látkami, jako je celulóza nebo její deriváty, s výhodnou sodná sůl karboxymethylcelulózy), dále alkoholy, jednosytné i vícesytné, jako jsou glykoly a jejich deriváty a také oleje, jako frakcionovaný kokosový nebo arašídový olej. Pro parenterální podání může být použit i ester typu oleje, jako ethyloleát nebo izopropylmyristát. Pro výrobu prostředků pro parenterální podání je nutno použít sterilní kapalné nosiče.

Kapalné farmaceutické prostředky ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí je možno užít například pro nitrosvalové, intraperitoneální nebo podkožní injekce. Sterilní roztoky je také možno podávat nitrožilně. Při orálním podání je možno využít pevné i kapalné lékové formy.

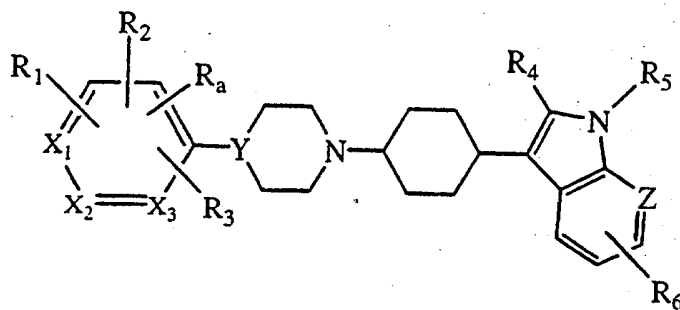
Farmaceutický prostředek je s výhodou zpracován na dávky pro jednotlivé podání, například tablety nebo kapsle. Tyto lékové formy mohou být rozděleny do jednotlivých dávek, obsahujících příslušné množství účinné látky. Jednotkové dávkové formy mohou být v balené formě, například balené prášky, lékovky, ampule, předem naplněné injekční stříkačky nebo polštářky s obsahem kapaliny. Alternativně může být jednotková forma například kapsle nebo tableta nebo tyto formy je možno balit v příslušném množství do běžných balení.

Terapeuticky účinné množství sloučenin podle vynálezu, které se podá a dávkový režim závisí na řadě faktorů, včetně hmotnosti, věku a pohlaví a stavu léčeného subjektu, vážnosti nemoci, cestě a frekvenci podání a specifické použité sloučenině a může se lišit v širokém rozsahu. Nicméně, má se za to, že farmaceutické prostředky mohou obsahovat sloučeniny podle vynálezu v rozsahu od okolo 0,1 do okolo 2000 mg,

výhodně v rozsahu od okolo 0,5 do okolo 500 mg, výhodněji od okolo 1 do okolo 100 mg. Doporučené denní dávky aktivní sloučeniny jsou od okolo 0,01 do okolo 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávka může být vhodně podána dvakrát až čtyřikrát denně.

Předkládaný vynález může být proveden v dalších specifických formách, aniž by došlo k odchylce od myšlenky a základních atributů vynálezu a proto se k indikaci rozsahu vynálezu odkazuje na přiložené nároky spíše než na předchozí popis vynálezu.

1. Sloučenina obecného vzorce



(I)

kde:

R_a , R_1 , R_2 a R_3 jsou každé, nezávisle navzájem, vodík, nebo substituent vybraný z halogenu, CF_3 , alkylu, alkoxy, $MeSO_2$, amino nebo aminokarbonylu (každý libovolně substituovaný jednou či dvěma skupinami vybranými z alkylu a benzylu), karboxy, nebo alkoxykarbonylu; nebo dvě sousední R_a a R_{1-4} spolu mohou tvořit 5-7 členný karbocyklický nebo heterocyklický kruh, který je případně substituován výše definovaným substituentem;

R_4 je vodík, halogen nebo alkyl;

R_5 je vodík, alkyl, alkylaryl nebo aryl;

R_6 je vodík, halogen, CF_3 , CN, karbamid, alkoxy nebo benzyloxy;

X_1 , X_2 a X_3 jsou každý uhlík;

Y je CH nebo dusík; a

Z je uhlík nebo dusík; nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde:

R_a , R_1 , R_2 a R_3 jsou každé, nezávisle navzájem, vodík, halogen, alkyl, alkoxy nebo spolu tvoří 5-7 členný karbocyklický či heterocyklický kruh.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R_4 je vodík nebo halogen.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde R_5 je vodík, alkyl nebo alkylaryl.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R_6 je vodík, halogen, CN nebo alkoxy.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde Y a Z jsou každé uhlík.

7. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze souboru, který zahrnuje

3-[cis-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol;

3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol;

4-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol;

4-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]-cyklohexyl]-1H-indol;

5-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperaziny]-cyklohexyl]-1H-indol;

6-Fluor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-
-1H-indol;

6-Fluor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklo-
hexyl]-1H-indol;

5-Brom-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-
-1H-indol;

5-Brom-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklo-
hexyl]-1H-indol;

5-Chlor-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-
-1H-indol;

5-Chlor-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-cyklo-
hexyl]-1H-indol;

3-{4-[(1,4-cis)-4-(1H-indol-4-yl)-piperazinyl-1-yl]-cyklo-
hexyl}-1H-indol-5-karbonitril;

3-{4-[(1,4-trans)-4-(1H-Indol-4-yl)-piperazinyl-1-yl]-
cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril;

5-Methoxy-3-[cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-
cyklohexyl]-1H-indol;

5-Methoxy-3-[trans-4-[4-(1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]-
cyklohexyl]-1H-indol;

3-[cis-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-2-
-methyl-1H-indol;

3-[trans-4-[4-(1H-Indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl]-2-

-methyl-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

6-Fluor-1-methyl-3-{cis-4-[4-(1-methyl-1H-indol-4-yl)-1-piperazinyl]cyklohexyl}-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;

1-Ethyl-3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-propyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-propyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-izopropyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1-izopropyl-1H-indol-5-karbonitril;

1-Benzyl-3-((1,4-cis)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

1-Benzyl-3-((1,4-trans)-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

1-Methyl-3-((1,4-cis)-4-[4-(1-methyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

5-Fluor-3-((cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol;

5-Fluor-3-((1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol;

5-Fluor-3-((1,4-trans)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol;

5-Methoxy-3-((1,4-cis)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazinyl-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol;

5-Methoxy-3-((1,4-trans)-4-[4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-pyrololo[2,3-b]piperidin;

5-Fluor-3-((cis)-4-[4-(5-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklohexyl)-1H-indol;

5-Fluor-3-((trans)-4-[4-(5-fluor-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-4-fluor-1H-indol;

3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-4-fluor-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-5-fluor-1H-indol;

3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-5-fluor-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-6-fluor-1H-indol;

3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-6-fluor-1H-indol;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)]-cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-cis)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

3-((1,4-trans)-4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl)-1H-indol-5-karbonitril;

8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]piperazin-1-yl}chinolin;

8-{4-[(1,4-trans)-4-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin;

8-{4-[(1,4-cis)-4-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyklohexyl]-piperazin-1-yl}chinolin;

08.10.01

3-[(1,4-cis)-4-(4-Chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;

3-[(1,4-trans)-4-(4-Chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;

1-Methyl-3-[(1,4-cis)-4-(4-chinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;

5-Fluor-3-[(1,4-cis)-4-[4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Fluor-3-[(1,4-trans)-4-[4-(6-fluorchroman-8-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Fluor-3-[(1,4-cis)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;

5-Fluor-3-[(1,4-trans)-4-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol;

3-[(1,4-cis)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;

3-[(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;

3-[(1,4-trans)-4-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazin-1-yl]cyklohexyl]-1-methyl-1H-indol-5-karbonitril;

3-[(1,4-cis)-4-[4-(Benzofuran-7-yl-piperazin-1-yl)cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril;

3-[(1,4-trans)-4-[4-(Benzofuran-7-yl-piperazin-1-yl)-
cyklohexyl]-1H-indol-5-karbonitril];

5-Fluor-3-{4-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-
-enyl}-1H-indol;

3-{4-[4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-yl]cyklohex-1-enyl}-1H-
-indol-5-indol-5-karbonitril;

5-Fluor-3-{cis-4-[4-(1H-indol-4-yl)piperaziny]cyklohexyl}-1-
-methyl-1H-indol;

3-{(1,4-cis)-4-[4-[6-Methoxychinolin-8-yl)piperazin-1-yl]-
cyklohexyl}-1H-indol-5-karbonitril;

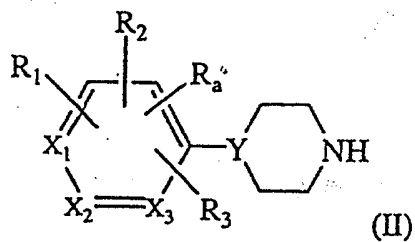
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, jak je
nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 7 nebo její
farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný
nosič.

9. Způsob léčení deprese u pacientů, potřebujících takovou
léčbu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá
vedenému pacientovi antidepressivně účinné množství sloučeniny
obecného vzorce I, jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1
až 7 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

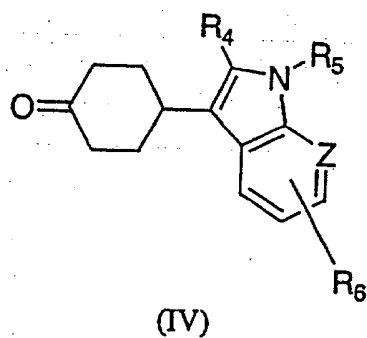
10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jak je
definována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že zahrnuje jeden z následujících způsobů:

a) reakci sloučeniny obecného vzorce



kde R_a , R_{1-3} , Y a X_{1-3} mají význam uvedený shora,

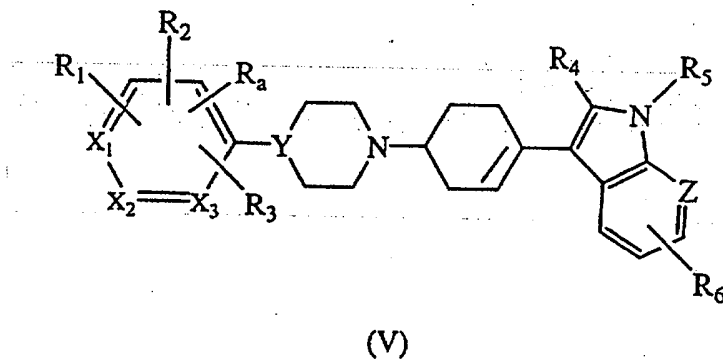
se sloučeninou obecného vzorce IV:



kde Z , R_4 , R_5 a R_6 mají význam uvedený shora;

nebo

b) redukci sloučeniny obecného vzorce :



kde proměnné mají význam uvedený shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I;

nebo

c) okyselení bazické sloučeniny obecného vzorce I s farmaceuticky přijatelnou kyselinou, za vzniku farmaceuticky přijatelné soli;

nebo

d) separaci směsi cis a trans izomerů sloučeniny obecného vzorce I k izolaci jednoho izomeru, v podstatě prostého jiného izomeru

nebo

e) reakci sloučeniny obecného vzorce I mající reakční substituční skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I mající různou substituční skupinu;

nebo

f) reakci sloučeniny obecného vzorce I mající reaktivní místo (například NH) za vzniku sloučeniny obecného vzorce i, mající substituční skupinu na místě.