

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **109767 A**

(51) Int. Cl.

C 07 D 401/04 (2006.01)
C 07 D 495/04 (2006.01)
A 61 K 31/404 (2006.01)
A 61 K 31/4365 (2006.01)
A 61 K 31/454 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)

(21) Заявителски № 109767

(22) Заявено на 11.12.2006

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) P0400956 (32) 11.05.2004 (33) HU
P0500462 05.05.2005 HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 30.05.2008

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. №

(71) Заявител(и):

EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT
BUDAPEST (HU)

(72) Изобретател(и):

Balazs Volk
Jozsef Barkoczy
Gyula Simig
Tibor Mezei
Rita Kapillern Dezsofi
Istvan Gacsalyi
Katalin Pallagi
Gabor Gigler
Budapest

Gyorgy Levay
Budakeszi

Krisztina Moricz
Csilla Leveleki
Nora Sziray

Budapest
Gabor Szenasi
Uroem

Andras Egyed
Gabor Laszlo Harsing
Budapest (HU)

(86) № и дата на РСТ заявка:

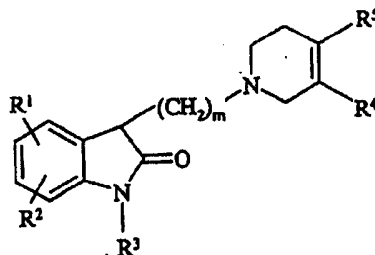
PCT/HU2005/000047, 10.05.2005

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2005/108388, 17.11.2005

(54) ПИРИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ НА АЛКИЛ ОКСИНДОЛИ КАТО 5-HT₇ РЕЦЕПТОРНИ АКТИВНИ АГЕНТИ

(57) Изобретението се отнася до нови 3,3-двойнозаместени индол-2-он производни с обща формула



Съединенията са полезни за профилактика или лечение на заболявания на централната нервна система.

19 претенции

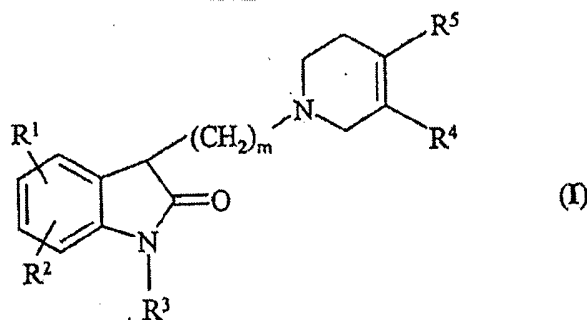
BG 109767 A

ПИРИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ НА АЛКИЛ ОКСИНДОЛИ КАТО 5-HT7 РЕЦЕПТОРНИ АКТИВНИ АГЕНТИ

Техническа област на изобретението

Изобретението се отнася до нови 3-заместени индол-2-он производни, метод за тяхното получаване, фармацевтични състави съдържащи споменатите нови индол-2-он производни и използване на споменатите съединения за лечение на заболявания.

По-специално настоящото изобретение се занимава с нови 3,3-двойнозаместени индол-2-он производни с обща формула (I),



в която

R^1 означава водород, халоген или алкил който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^2 представлява водород или алкил който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^3 означава водород или алкил който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^4 представлява водород и R^5 означава група с обща формула (II),

където всеки R^6 , R^7 и R^8 представлява водород, халоген,

трифлуорометил или с права или разклонена верига алкил или алкокси който има 1 до 7 въглеродни атом(и), или R^6 и R^7 заедно образуват етилен-диокси, или

R^4 и R^5 образуват, заедно със съседните въглеродни атоми на тетрахидропиридиновия пръстен, фенил или 5- или 6-членен хетероциклически пръстен съдържащ сяра като хетероатом, който може по избор да носи халогенов заместител;

m е 1, 2, 3 или 4;

и техни фармацевтично приемливи кисели присъединителни соли.

Предшестващо състояние на техниката на изобретението

U.S. патент No. 4,452,808 разкрива 4-аминоалкил-индол-2-он производни, които имат селективна D_2 рецепторна активност. Тези съединения могат да бъдат използвани за лечение на хипертензия. Едно от съединенията осигурено чрез този патент, именно 4-[2-(ди-N-пропиламино)етил]-2(3H)-индолон, се използва за лечение на болест на Parkinson's.

Европейски патент No. 281,309 осигурява индол-2-он производни носещи арилпиперазинил-алкилов заместител в позиция, които могат да бъдат прилагани за лечение на психични състояния. Едно от съединенията описани в този патент, именно 5-[2-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]-етил]-6-хлоро-1,3-дихидро-2H-индолон, упражнява активността си при взаимодействие с D_2 , $5-HT_{1A}$ и $5-HT_2$ рецептори и се използва при клинично лечение като антипсихичен агент.

Европейски патент No. 376,607 разкрива индол-2-он производни заместени в позиция 3 с алкилпиперазинил-арилова група,

които упражняват активността си върху 5-HT_{1A} рецептори и са полезни за лечение на заболявания на централната нервна система.

В международна патентна заявка WO 98/008816 са разкрити индол-2-он производни съдържащи заместен алкилпиперазинил, заместен алкил-пиперидинил или алкил-циклохексилова група в позиция 3. Тези съединения упражняват анти-психична активност.

Ускоряването на технико-социалното развитие в XX век създаде постоянна принуда за приспособяване на хората, която, в неблагоприятни случаи, може да доведе до явлението адапционни заболявания. Адапционните заболявания формират важен рисков фактор на душевни заболявания или психо-соматична генеза, такава като анксиолитичен синдром, стресово заболяване, депресия, шизофрения, стомашночревни заболявания или сърдечносъдови заболявания.

Извън трудностите по време на адаптация към околната среда друг голям проблем на модерните общества е бързото остаряване на хората. Надеждата в живота на хората дължаща се на резултатите на модерната медицинска наука се увеличава, и заболяванията случващи се поради остаряване или развитие на отклонение с годините, специално броят на душевни заболявания расте стихийно. Решението за лечение на болестта на Alzheimer's, съдовите отклонения и старческото отклонение става социален проблем. За лечението на горните клинични примери се прилагат много широко разпространени фармацевтични средства упражняващи активността си върху бензодиазепиновата система (например

диазепам) или върху централни 5-HT_{1A} рецептори (например буспирон, зипрасидон). В случай на психосоматични заболявания, анксиолитичната терапия често се усложнява от прилагането на фармацевтични препарати притежаващи антихипертензивна (въздействие върху α_1 или α_2 рецептор), или противоязвена (H₁-рецепторен антагонист) активност.

Анксиолитиците от бензодиазепинов вид имат няколко неприятни странични ефекти. Те причиняват влошаване на паметта способността за концентрация и притежават мускулно релаксиращ ефект. Споменатите странични ефекти влияят на качеството на живот на пациентите по неблагоприятен начин като ограничават обхвата на приложение на такива фармацевтични препарати.

Действията на фармацевтичните препарати върху 5-HT_{1A} рецепторите, прилагани отдавна в терапията са придружени, обаче, от няколко недостатъци и нежелателни странични ефекти. Недостатък е, че анксиолитичния ефект може да бъде постигнат само с продължително лечение най-малко 10 - 14 дни. Освен това често след първоначалното прилагане се среща анксиогеничен ефект. Като странични ефекти се наблюдават случването на сънливост, сомноленция, виене на свят, халюцинация, главоболие, заболяване на познавателната способност или гадене.

Същност на изобретението

Целта на настоящото изобретение е да се усъвършенстват фармацевтичните компоненти, при което да се лишат от горе споменатите недостатъци и нежелателни странични ефекти, характерни

за активните агенти, свързващи се с 5-HT_{1A} рецептори и които, в същото време, да могат да бъдат използвани за лечение на заболявания на централната нервна система.

Изобретението се базира на изненадващото разпознаване, че 3-алкил заместени индол-2-он производни с обща формула (I) се свързват в значителна степен с 5-HT₇ рецептори и инхибират серотониново поглъщане.

Подробно описание на изобретението

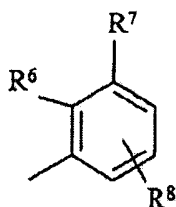
В съответствие с един аспект на настоящото изобретение са осигурени нови 3-заместени индол-2-он производни с обща формула (I), където

R¹ означава водород, халоген или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R² представлява водород или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R³ означава водород или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R⁴ представлява водород и R⁵ означава група с обща формула (II),



(II)

където всеки R⁶, R⁷ и R⁸ представлява водород, халоген, трифлуорометил или с права или разклонена верига алкил или

алкокси който има 1 до 7 въглеродни атом(и), или R⁶ и R⁷ заедно образуват етилен-диокси група, или

R⁴ и R⁵ образуват, заедно със съседните въглеродни атоми на тетрахидропиридиновия пръстен, фенил или 5- или 6-членен хетероцикличесен пръстен съдържащ сяра като хетероатом, който може по избор да носи халогенов заместител;

m е 1, 2, 3 или 4;

и техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

Терминът „алкил“ използван от край до край в това описание е предназначен да означава с права или разклонена верига, наситени алкилови групи, които имат 1 до 7, за предпочитане 1 до 4 въглеродни атом(и), (например, метилова, етилова, 1-пропилова, 2-пропилова, n-бутилова, изобутилова или терц. бутилова група и др.).

Терминът „халоген“ обхваща всеки от четирите халогенни атоми, такъв като флуор, хлор, йод и бром, и за предпочитане означава хлор или бром.

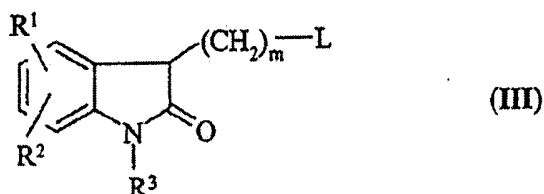
Терминът „отцепваща се група“ се отнася до алкилсулфонилокси или арилсулфонилокси група, такава като метилсулфонилокси или p-толуенсулфонилокси група; или халогенен атом, за предпочитане бром или хлор.

Терминът „фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли“ се отнася до нетоксични соли на съединенията с обща формула (I), образувани с фармацевтично

приемливи органични или неорганични киселини. Неорганични киселини подходящи за образуване на сол са например, солна, бромна, фосфорна, сярна или азотна киселини. Като органични киселини могат да бъдат използвани мравчена, оцетна, пропионова, малеинова, фумарова, сукцинова, млечна, ябълчна, винена, лимонена, аскорбинова, малонова, оксалова, бадемена, гликолова, фталова, бензенсулфонова, р-толуенсулфонова, нафтоена или метансулфонова киселини. Освен това карбонати и хидрокарбонати също се считат като фармацевтично приемливи соли.

Съгласно по-нататъшен аспект на настоящото изобретение е осигурен метод за получаване на съединенията с обща формула (I) и техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли, който включва

(а) взаимодействие на съединение с обща формула (III),

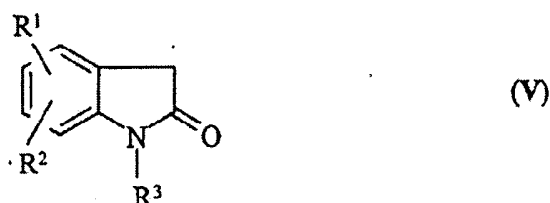


където L означава хидрокси, R¹, R², R³ и m са както е изложено по-горе, с арилсулфонил хлорид или с C₁₋₇ алкилсулфонил хлорид с права или разклонена верига в присъствието на органична база, и взаимодействие на така полученото съединение с обща формула (III), където L представлява арил или алкилсулфониокси, с пиридиново производно с обща формула (IV),

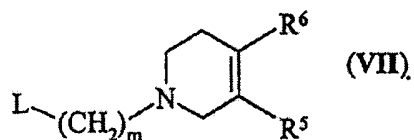


където R^5 и R^6 са както е заявено по-горе, в присъствието на киселинен свързващ агент, или

(b) взаимодействие на съединение с обща формула (V),



където R^1 , R^2 и R^3 са както е заявено по-горе, със съединение с обща формула (VII),



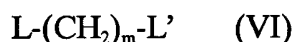
където R^5 , R^6 и m са както е заявено по-горе, в присъствието на силно алкално вещество.

Ако е желателно, съединението с обща формула (I), където R^2 означава водород получено съгласно всеки един от горните варианти, се халогенира или свободното алкално вещество се освобождава от солта или се превръща в негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол.

Съединенията с обща формула (I), където $R^1 - R^5$ и m са както е изложено по-горе, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с обща формула (III), където $R^1 - R^3$ и m са както е изложено по-горе и L е отцепваща се група, със съединение с обща формула (IV), където $R^4 - R^5$ са както е изложено по-горе, по методи известни от литературата [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, 4th Edition, vol. E16d (ed.: D. Klamann); R. C. Larock: Comprehensive

Organic Transformations, 2. ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, 789; D. A. Walsh, Y-H. Chen, J. B. Green, J. C. Nolan, J. M. Yanni J. Med. Chem. 1990, 33, 1823-1827].

По време на получаването на съединенията с обща формула (III) образуването на заместителите може да бъде извършено по избран ред съгласно методи известни от литературата. Подходящо е да се получат съединенията с обща формула (III) чрез взаимодействие на съединение с обща формула (V) - където L и n са както е изложена по-горе и L' е отцепваща се група или група която може да бъде превърната в отцепваща се група - със съединение с обща формула (VI),



където R¹ - R⁴ са както е изложено по-горе, което се получава съгласно методите известни от литературата [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, vol. V/2b; A. R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ith Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4. (ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98 - 150 and 339 - 366; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481 - 513; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Syntehesis 2002, 595 - 597].

Съединенията с обща формула (I), където R¹ - R⁵ и m са както е изложено по-горе, могат също да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с обща формула (V), където R¹ - R³ са както е изложено по-горе, със съединение с обща формула (VII), където R⁴ - R⁵ и m са както е изложено по-горе, и L е отцепваща

се група, по методи известни от литературата [R. J. Sundberg: The chemistry of indoles, Academic Press, New York, 1970, vol. VII; A. R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1st Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4. (ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98 - 150 and 339 - 366; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481 - 513; A. S. Kende, J. C. Hodges Synth. Commun. 1982, 12, 1 -10; W. W. Wilkerson, A. A. Kergaye, S. W. Tam J. Med. Chem. 1993, 36, 2899 - 2907].

Съединенията с обща формула (I), където $R^1 - R^5$ и n са както е изложено по-горе, също могат да бъдат получени чрез извършване на образуването на заместителите $R^1 - R^8$ в различна последователност в последния реакционен етап. В този случай съединение с обща формула (I) се използва като изходно вещество където всички заместители са както е изложено по-горе с изключение на един който би трябвало да се образува, който може да бъде всеки един избран от $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ и R^8 . Въвеждането и конверсията на заместителите се извършва съгласно методи известни от литературата [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, IV/1a-d; vol. V/2b]. По време на въвеждането на заместителите на заявката може да стане необходимо елиминиране на защитни групи. Такива методи са описани точно в T. W. Greene, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, 1981.

Съединенията с обща формула (I), където $R^1 - R^5$ и n са както е изложено по-горе, също могат да бъдат получени чрез извършване на образуването на заместителите $R^1 - R^8$ в различна последователност в последния реакционен етап. В този случай като

изходно съединение се прилага съединение с обща формула (I) където всички заместители са както е изложено по-горе с изключение на един който би трябвало да се образува, който може да бъде всеки един избран от R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 . Въвеждането или конверсията на заместителите може да бъде извършено по методи аналогични на тези известни от литературата [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4th Edition, IV/1a-d; vol. V/2b]. По време на въвеждането на заместители на заявката може да стане необходимо и отделяне на защитни групи. Такива методи са описани точно в T. W. Greene, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, 1981.

Съединенията с общи формули (IV), (V), (VI) и (VII) са известни от литературата или могат да бъдат получени по аналогични методи.

Съгласно по-нататъшен аспект на настоящото изобретение са осигурени фармацевтични състави, включващи като активен компонент съединение с обща формула (I) или негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол в смес с един или повече общо приети носител(и) или спомагателни агент(и).

Фармацевтичните състави съгласно настоящото изобретение съдържат обикновено 0,1 - 95 % тегловни, за предпочитане 1 - 50 % тегловни, особено 5 - 30 % тегловни от активния компонент.

Фармацевтичните състави от настоящото изобретение могат да бъдат подходящи за орално (например прахове, таблетки, покрити таблетки, капсули, микрокапсули, пилули, разтвори,

суспензии или емулсии), парентерално (например инжекционни разтвори за интравенозно, интрамускулно, подкожно или интраперитонеално използване), ректално (например супозитории), през кожата (например пластири) или локално (например мехлеми или пластири) приложение или за прилагането под формата на имплантанти. Твърдите, меките или течни фармацевтични състави съгласно изобретението могат да бъдат произведени по общоприети методи прилагани във фармацевтичната индустрия. Твърдите фармацевтични състави за орално приложение, съдържащи съединенията с обща формула (I) или техни фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли могат да включват пълнители или носители (такива като лактоза, глюкоза, нишесте, калиев фосфат, микрочестална целулоза), свързващи агенти (такива като желатин, сорбит, поливинил пиролidon), разпадащи вещества (такива като напречна кармелоза, Na-карбокси-метилцелулоза, напречен повидон), таблетиращи допълнителни агенти (такива като магнезиев стеарат, талк, полиетилен гликол, силициева киселина, силициев диоксид) и повърхностно активни агенти (например натриев лаурил сулфат).

Течните състави подходящи за орално приложение могат да бъдат разтвори, суспензии или емулсии. Такива състави могат да съдържат суспендиращи агенти (например желатин, карбоксиметил целулоза), емулгатори (например сорбитан моноолеат), разтворители (например вода, масла, глицерол, пропилен гликол, етанол), буфериращи агенти (например ацетатни, фосфатни, цитратни буфери) или консервиращи средства (например метил-4-хидроксибензоат).

Течните фармацевтични състави подходящи за паранетално приложение обикновено са стерилни изотонични разтвори по избор съдържащи, в допълнение към разтворителя, буферизиращи агенти или консервиращи вещества.

Меките фармацевтични състави съдържащи като активен компонент съединение с обща формула (I) или негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол, такива като супозитории, съдържат активният компонент еднообразно диспергиран в основния материал на супозиториите (например в полиетилен гликол или какаово масло).

Фармацевтичните състави съгласно настоящото изобретение могат да бъдат получени по известни методи от фармацевтичната индустрия. Активният компонент се смесва с фармацевтично приемливи твърди или течни носители и/или спомагателни агенти и сместа се довежда до галенична форма. Носителите и спомагателните агенти заедно с методите, които могат да бъдат използвани във фармацевтичната индустрия са разкрити в литературата (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Фармацевтичните състави съгласно настоящото изобретение обикновено съдържат дозова единица. Дневната доза за възрастни хора може да бъде обикновено 0,1 - 1000 mg/kg телесно тегло от съединението с обща формула (I) или негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли. Споменатата дневна доза може да бъде прилагана наведнъж или на повече части. Актуалната дневна доза зависи от различни фактори и се определя от лекар.

Съгласно по-нататъшен аспект на настоящото изобретение е осигурено използването на съединенията с обща формула (I) или техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли за лечение или профилактика на заболявания на централната нервна система, особено депресия, потиснатост, принудително заболяване, паника, социална фобия, шизофрения, заболявания свързани с настроението, мания, психическо отклонение, удар, клетъчна смърт в известни области на централната нервна система, умствено отклонение последвано от смърт на клетки в малкия мозък, болест на Alzheimer's, деменция, след травматично заболяване или стресови заболявания.

Биологичната активност на съединенията съгласно изобретението е показана чрез рецептор свързващи експерименти.

За експериментите се използват човешки клонирани рецептори или челни препарати от кората на главния мозък на мъжки плъхове Wistar, тежащи 120 - 200 g. Протеиновото съдържание на мембранни препарати се определя съгласно метода на Lowry (1951).

В хода на 5-HT₇ рецептор свързващи изследвания, прилаганата тъкан е СНО клетъчна култура, лигандът е ³H-LSD, и за неспецифично свързващия клозапин (25 μM) се използва като лиганд. При експеримента за серотониново поглъщане кората на главния мозък се използва като тъкан. Като лиганд на tritiated серотонин, се прилага като неспецифично свързващ лиганд флуоксетин (100 μM).

IC_{50} е концентрацията, където разликата между целия свързан и неспецифично свързан в присъствието на $10 \mu M$ серотонин креатинин сулфат е 50 %. Съединенията с IC_{50} стойност по-малка от 100 nmol се считат ефективни при този тест. Резултатите от експериментите са показани в таблици 2 и 3.

Таблица 2

Инхибиране на свързване на 5-HT₇ рецептор

| №. на пример | IC_{50} , nmole |
|--------------|-------------------|
| 5 | <100 |
| 6 | <100 |
| 7 | <100 |
| 8 | <100 |
| 9 | <100 |
| 10 | <100 |
| 11 | <100 |
| 12 | <100 |
| 13 | <100 |
| 14 | <100 |

Таблица 3

Инхибиране на поглъщане на 5-НТ

| №. на пример | IC ₅₀ , nmole |
|--------------|--------------------------|
| 13 | <100 |
| 14 | <100 |

От резултатите на горните експерименти може да бъде установено, че изследваните съединения се свързват значително с 5-НТ₇ рецепторите и инхибират поглъщане на серотонин.

На базата на горните експерименти съединенията съгласно изобретението изглеждат подходящи за лечението или профилактиката на заболяванията от по-горе направения списък. Комбинацията от инхибиращи въздействия върху 5-НТ₇ рецептора и поглъщането на серотонин е особено изненадваща и отваря нови възможности за терапията. Тази двойна цел за атака прави съединенията особено подходящи за лечение на принудително заболяване, паника, и социална фобия, които заболявания са основно лекувани чрез прилагането на инхибитори на поглъщането на серотонин.

По-нататъшни подробности за настоящото изобретение са осигурени в следващите примери без ограничаване на обхвата на защита до споменатите примери.

Получаване на мезилови естери (метод „А“)

3-(4-хидроксипропил)-оксиндолите се получават съгласно метод известен от литературата [B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595; B. Volk, Gy. Simig Eur. J. Org. Chem. 2003, 18, 3991-3996].

55 mmoles 3-(4-хидроксипропил)-оксиндол се разтварят в 150 ml THF, към него се добавят 15.2 ml (110 mmoles) триетил амин и разтворът се охлажда в баня ацетон - сух лед до -78°C . Докато се разбърква при същата температура към него се прибавят на капки 8.5 ml (110 mmoles) мезил хлорид и разтворът се оставя да се затопли до стайна температура. Разбърква се при стайна температура 1 час, триетил амин хидрохлоридът се отфилтрува, филтратът се изпарява, остатъкът се разтваря в етил ацетат и се екстрахира няколко пъти с 10 % обемни разтвор на хлороводород, така че рН на водната фаза да е кисело. Органичната фаза се суши над натриев сулфат, изпарява се, остатъчното масло кристализира чрез превръщане в прах с диизопропил етер, разбърква се в 100 ml диизопропил етер, филтрува се, промива се с хексан и се суши. Продуктът се пречиства чрез рекристализация от разтворителя посочен след точката на топене на даденото вещество.

Пример 1

3-(4-мезилоксипропил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он

Съединението от заглавието се получава съгласно метод А като се започва от 3-(4-хидроксипропил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он. Т.т.: $84-85^{\circ}\text{C}$ (хептан - етил ацетат).

IR (KBr): 3180, 1705 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 9.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.19 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.49 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 2.97 (3H, s), 2.05 - 1.98 (2H, m), 1.82 - 1.72 (2H, m), 1.58 - 1.40 (2H, m) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 180.5, 141.6, 129.1, 127.9, 123.9, 122.3, 109.9, 69.5, 45.7, 37.2, 29.6, 28.9, 21.6 ppm.

Пример 2

5-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он

Съединението от заглавието се получава съгласно метод А като се започва от 5-флуоро-3-(4-хидроксibuтил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он.

Т.т.: 106 -108°C (хексан - етил ацетат).

IR (KBr): 3169, 1702 (C=O), 1356, 1175 (SO_2) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 500 MHz): 1.43 - 1.55 (2H, m), 1.73 - 1.83 (2H, m), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.50 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.21 (2H, dq, $J=1.4$, 6.3 Hz), 6.86 (1H, dd, $J=4.3$, 8.4 Hz), 6.93 (1H, dt, $J=2.3$, 9.0 Hz), 6.97 (1H, dd, $J=2.0$, 7.3 Hz), 9.22 (1H, s) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 125.6 MHz): 180.2, 158.9 (d, $J=240.6$ Hz), 137.5 (d, $J=1.7$ Hz), 130.8 (d, $J=8.5$ Hz), 114.3 (d, $J=27.5$ Hz), 111.9 (d, $J=24.8$ Hz), 110.4 (d, $J=8.1$ Hz), 69.4, 46.2, 37.3, 29.5, 28.9, 21.5 ppm.

Пример 3

6-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он

Съединението от заглавието се получава съгласно метод А като се започва от 6-флуоро-3-(4-хидроксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он.

Т.т.: 106 -108°C (хексан - етил ацетат).

IR (KBr): 3161, 1705 (C=O), 1335, 1313, 1167 (SO_2) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 500 MHz): 1.46 - 1.51 (2H, m), 1.78 (2H, q, $J=6.7$ Hz), 2.00 (2H, q, $J=8.1$ Hz), 2.99 (3H, s), 3.46 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.21 (2H, dt, $J=1.5, 6.5$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=2.3, 8.8$ Hz), 6.72 (1H, dt, $J=2.3, 8.9$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=5.4, 8.1$ Hz), 9.15 (1H, br s) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 125.6 MHz): 21.6, 28.9, 29.7, 37.3, 45.3, 69.5, 98.6 (d, $J=27.4$ Hz), 108.7 (d, $J=22.5$ Hz), 124.5 (d, $J=3.0$ Hz), 124.9 (d, $J=9.5$ Hz), 142.8 (d, $J=11.8$ Hz), 162.6 (d, $J=244.6$ Hz), 180.7 ppm.

Пример 4

5-метил-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он

Съединението от заглавието се получава съгласно метод А като се започва от 3-(4-хидроксипентил)-5-метил-1,3-дихидро-2H-индол-2-он.

Т.т.: 89 - 90°C (хексан - етил ацетат).

IR (KBr): 3175, 1710 (C=O), 1351, 1176 (SO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 9.13 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=7.9, 0.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.20 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.45 (1H, t, J=5.9 Hz), 2.98 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.99 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.79 - 1.75 (2H, m), 1.51 - 1.42 (2H, m) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 180.4, 139.1, 131.7, 129.2, 128.2, 124.7, 109.5, 69.6, 45.8, 37.2, 29.6, 28.9, 21.5, 21.0 ppm.

Свързване на мезилови естери с основи (метод „В“)

Стопилката на вторичния амин (12 mmoles) се загрява до 120°C при бавно разбъркване, и към него се добавят мезиловото съединение (12 mmoles) и натриев карбонат (1.36 g, 12 mmoles) при същата температура. Сместа се оставя да реагира 1 час, стопилката се оставя да се охлади, към нея се добавят етил ацетат и вода и фазите се разделят. Органичната фаза се изпарява, остатъчното масло се подлага на хроматография в къса колона като се използва етил ацетат като елуент. Като главни продукти се получават желаните съединения.

Технология на метод 1: Ако продуктът пречистен чрез хроматографска колона се получи кристален при стриване с диетилов

етер, той се отфильтрува и рекристализира от смес на хексан и етил ацетат. Желаните съединения се получават под форма на бели кристали.

Технология на метод 2: Ако алкалният продукт не се получава кристален при добавянето на диетилов етер, той се разтваря в 200 ml етер, малкото количество плуваща утайка се отфильтрува и в чистия разтвор се добавя на капки при интензивно разбъркване, изчисленото количество (1 моларен еквивалент) хлороводород разтворен в етер разреден с 50 ml диетилов етер. Отделената бяла сол се отфильтрува, промива се с етер и хексан и се суши във вакуумен пистолет при стайна температура 3 часа.

Технология на метод 3: Ако алкалният продукт не се получава кристален при добавянето на диетилов етер и не се осигурява добре филтруема сол с хлороводород, той се разтваря в 100 ml горещ етил ацетат, и разтвор на 1 моларен еквивалент оксалова киселина дихидрат в 30 ml горещ етил ацетат се добавя на капки към него в продължение на 10 минути при разбъркване. Получената бяла оксалатна сол се отделя при охлаждане. Отфильтрува се при стайна температура, промива се с етил ацетат и хексан и се суши.

Пример 5

3-{4-[4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетрахидропиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монооксалат

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 3 като се започва от 3-(4-

мезилокси-бутил)-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он и 4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетраhydro-пиридин.

Т.т.: 159 - 161°C.

IR (KBr): 3421, 1706 (C=O), 1332, 1169, 1125 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 1.40 - 1.20 (2H, m), 1.75 - 1.64 (2H, m), 1.96 - 1.78 (2H, m), 2.77 (2H, br s), 3.03 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.31 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.46 (1H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (2H, br s), 6.33 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.95 (1H, dt, J=0.8, 7.6 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 - 7.76 (1H, m), 9.5 (2H, br s), 10.4 (1H, s) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 22.8, 23.9, 24.0, 29.6, 45.1, 48.1, 49.9, 54.8, 109.4, 119.4, 121.4, 121.5, (q, J=3.8 Hz), 124.2, 124.4 (q, J=272.5 Hz), 124.5 (q, J=3.4 Hz), 127.8, 129.1, 129.6 (q, J=31.7 Hz), 129.7, 129.9, 133.1, 139.9, 142.9, 164.6, 179.0 ppm.

Елементарен анализ за формулата C₂₆H₂₇F₃N₂O₅ (504.51):

Изчислено: C 61.90, H 5.39, N 5.55 %

Намерено: C 61.50, H 5.40, N 5.52 %

Пример 6

3-[4-(6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он монооксалат

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 3 като се започва от 3-(4-

мезилокси-бутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 6,7-дихидро-4H-тиено [3,2-с]пиридин.

Т.т.: 168 - 170°C.

IR (KBr): 1712 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 1.25 (2H, br s), 2.0 - 1.6 (4H, br s), 3.06 (4H, br s), 3.39 (2H, br s), 3.45 (1H, br s), 4.18 (2H, br s), 6.0 - 5.0 (2H, br s), 6.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.88 (1H, d, J=4.7 Hz), 6.95 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.44 (1H, d, J=4.8 Hz) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 178.9, 164.0, 142.9, 131.7, 129.7, 129.7, 127.8, 125.4, 125.1, 124.2, 121.4, 109.4, 55.0, 50.6, 49.4, 45.1, 29.6, 24.0, 22.7, 22.2 ppm.

Елементарен анализ за формулата C₂₁H₂₄N₂O₅S (416.50):

Изчислено: C 60.56, H 5.81, N 6.73, S 7.70 %

Намерено: C 59.93, H 5.86, N 6.67, S 7.58 %

Пример 7

3-[4-(6,7-дихидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-5-флуоро-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 5-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 6,7-дихидро-4H-тиено [3,2-с]пиридин.

Т.т.: 192 - 194°C.

IR (KBr): 3428, 1706 (C=O), 1187 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 1.34 - 1.24 (2H, m), 1.86 - 1.77 (4H, m), 3.07 - 3.19 (4H, br s), 3.27 - 3.39 (1H, br s), 3.51 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 3.64 (1H, br s), 4.13 (1H, br s), 4.37 (1H, br s), 6.82 (1H, dd, $J=4.5, 8.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.00 (1H, dt, $J=2.4, 8.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=1.8, 8.3$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=5.1$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 101 Mhz): 21.8, 22.5, 23.5, 29.3, 45.6, 49.1, 50.1, 54.7, 109.9 (d, $J=8.0$ Hz), 112.1 (d, $J=24.4$ Hz), 113.0 (d, $J=23.3$ Hz), 125.3, 125.3, 128.4, 131.5 (d, $J=10.7$ Hz), 131.6, 139.2 (d, $J=1.5$ Hz), 158.1 (d, $J=236.1$ Hz), 178.7 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{OS}$ (380.92):

Изчислено: C 59.91, H 5.82, Cl 9.31, N 7.35, S 8.42 %.

Намерено: C 60.04, H 5.81, Cl 8.88, N 7.25, S 8.38 %.

Пример 8

3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он и 2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено-[3,2-с]пиридин.

Т.т.: 103 - 106°C.

IR (KBr): 3421, 3168, 2565, 1707 (C=O), 754 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 1.40 (2H, m), 1.99 (4H, m), 3.49 - 2.90 (6H, m), 3.64 (1H, br s), 3.85 (1H, m), 4.43, 4.47 (H, br s), 6.63 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.02 (1H, dt, J=1.0, 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.20 (1H, tt, J=1.0, 7.2 Hz), 8.56 - 8.60 (1H, br s), 12.8 (1H, br s) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 101 MHz): 179.7, 141.9, 130.3, 129.9, 128.8, 128.0, 125.8, 123.9, 123.7, 122.2, 110.1, 54.7, 49.8, 49.1, 45.4, 29.3, 23.8, 22.7, 21.2 ppm.

Елементарен анализ за формулата C₁₉H₂₂Cl₂N₂OS (397.37):

Изчислено: C 57.43, H 5.38, Cl 17.84, N 7.05, S 8.07 %.

Намерено: C 56.26, H 5.67, Cl 17.22, N 6.58, S 7.57 %.

Пример 9

3-[4-(6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-6-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он моно-хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 6-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он и 6,7-дихидро-4Н-тиено-[3,2-с]пиридин.

Т.т.: 194 - 197°C.

IR (KBr): 3160, 2566, 1710 (C=O) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 1.36 - 1.23 (2H, m), 1.95 - 1.78 (4H, m), 3.36 - 3.10 (4H, m), 3.39 (2H, br s), 3.46 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.15 (1H, br s), 4.36 (1H, br s), 6.57 (1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 6.75 (1H, dt, $J=2.4, 9.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=5.8, 8.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 10.6 (1H, s), 11.2 (1H, br s) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 21.8, 22.6, 23.5, 29.6, 44.6, 49.1, 50.1, 54.7, 97.6 (d, $J=27.1$ Hz), 107.3 (d, $J=22.1$ Hz), 125.2, 125.3, 125.4, 125.5, 128.4, 131.6, 144.5 (d, $J=12.2$ Hz), 162.1 (d, $J=240.7$ Hz), 179.2 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{OS}$ (380.92):

Изчислено: C 59.91, H 5.82, Cl 9.31, N 7.35, S 8.42 %.

Намерено: C 59.67, H 5.80, Cl 9.03, N 7.06, S 8.18 %.

Пример 10

3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-6-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 6-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он и 2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено-[3,2-с]пиридин.

Т.т.: 214 - 216°C.

IR (KBr): 3413, 2560, 1710 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 1.29 (2H, br s), 1.93 - 1.76 (4H, m), 3.35 - 2.98 (5H, m), 3.45 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 3.68-3.63 (1H, m), 4.07-4.03

(1H, m), 4.34-4.28 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 9.3 Hz), 6.75 (1H, dt, J = 2.4, 9.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J=5.9, 8.0 Hz), 10.6 (1H, s), 11.2 (1H, br s) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 21.7, 22.5, 23.4, 29.5, 44.5, 48.7, 49.4, 54.6, 97.6 (d, J=27.1 Hz), 107.4 (d, J=22.1 Hz), 125.0, 125.4, 125.4 (d, J = 8.4 Hz), 127.3, 128.1, 131.1, 144.5 (d, J=12.6 Hz), 162.1 (d, J=241.1 Hz), 179.2 ppm.

Елементарен анализ за формулата C₁₉H₂₁Cl₂FN₂OS (415.36):

Изчислено: C 54.94, H 5.10, Cl 17.07, N 6.74, S 7.72 %.

Намерено: C 53.76, H 5.19, Cl 16.50, N 6.56, S 7.76 %.

Пример 11

3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-5-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 5-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он и 2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено-[3,2-с]пиридин.

Т.т.: 161 - 163°C.

IR (KBr): 3198, 2561, 1706 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 1.40-1.20 (2H, m), 1.92 - 1.77 (4H, m), 3.01 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.50 (1H, t, J=5.7 Hz), 3.65 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.33 (1H, d, 15.3 Hz), 6.82 (1H, dd, J=4.5,

8.4 Hz), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, dt, J = 2.7, 9.1 Hz), 7.20 (1H, dd, J=1.8, 8.3 Hz) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 21.7, 22.5, 23.4, 29.3, 45.6, 48.7, 49.4, 54.6, 110.0 (d, J=8.0 Hz), 112.1 (d, J=24.4 Hz), 114.0 (d, J=22.9 Hz), 125.0, 127.3, 128.1, 131.1, 131.5, 139.2, 158.1 (d, J=235.8 Hz), 178.8 ppm.

Елементарен анализ за формулата C₁₉H₂₁Cl₂FN₂OS (415.36):

Изчислено: C 54.94, H 5.10, Cl 17.07, N 6.74, S 7.72 %.

Намерено: C 54.64, H 4.93, Cl 16.42, N 6.52, S 7.52 %.

Пример 12

6-флуоро-3-{4-[4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетрахидропиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 6-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин.

Т.т.: 203 - 205°C.

IR (KBr): 3122, 2576, 1714 (C=O), 1336, 1136, 1120 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 1.35-1.29 (2H, m), 1.96 - 1.79 (4H, m), 2.84 (2H, br s), 3.11 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.22 (2H, br s), 3.46 (1H, t, J=5.7 Hz), 3.92-3.46 (3H, br s), 6.34 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J = 2.4, 9.3 Hz), 6.76 (1H, dt, J = 2.4, 9.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J=6.0, 7.4 Hz), 7.63 (1H, t, J =

7.7 Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, d, J= 7.6 Hz), 10.6 (1H, br s), 11.1 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 22.6, 23.4, 23.6, 29.6, 44.6, 47.9, 49.4, 54.6, 97.6 (d, J=27.1 Hz), 107.4 (d, J=22.1 Hz), 118.7, 121.5 (q, J=3.8 Hz), 124.4 (q, J=272.4 Hz), 124.6, 125.4, 125.5, 129.1, 129.6 (q, J=31.3 Hz), 129.9, 133.1, 139.6, 144.5 (d, J= 1.2 Hz), 162.1 (d, J= 240.7 Hz), 179.3 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$ (468.93):

Изчислено: C 61.47, H 5.37, Cl 7.56, N 5.97 %.

Намерено: C 60.89, H 5.33, Cl 7.46, N 5.85 %.

Пример 13

3-{4-[4-(4-хлорофенил)-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 1 като се започва от 3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-(4-хлорофенил)-1,2,3,6-тетра-хидропиридин.

Т.т.: 122 - 124°C (хексан - етил ацетат).

IR (KBr): 3193, 1704 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 1.46-1.38 (2H, m), 1.64 - 1.58 (2H, m), 2.04-1.95 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.54 (2H, br s), 2.73 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.17 (2H, br s), 3.46 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.01 (1H, t, J = 1.7

Hz), 7.01 (1H, dt, J= 0.9, 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29-7.23 (4H, m), 9.33 (1H, s) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 23.7, 26.7, 27.5, 30.3, 45.9, 49.9, 52.7, 57.7, 109.8, 121.6, 122.1, 124.0, 126.1, 127.8, 128.3, 129.6, 132.7, 134.0, 138.9, 141.8, 180.6 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ (380.92):

Изчислено: C 72.52, H 6.62, Cl 9.31, N 7.35 %.

Намерено: C 72.08, H 6.63, Cl 9.07, N 7.23 %.

Пример 14

5-флуоро-3-{4-[4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетрахидропиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 5-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин.

Т.т.: 201 - 204°C.

IR (KBr): 3243, 1706 (C=O), 1331, 1162, 1113 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS, 400 MHz): 1.31-1.17 (2H, m), 2.00 - 1.78 (4H, m), 2.90-2.76 (2H, m), 3.12 (2H, br s), 3.21-3.18 (1H, m), 3.51 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.99-3.58 (3H, m), 6.34 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J = 4.6, 8.5 Hz), 7.01 (1H, dt, J= 2.5, 9.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69

(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.46 (1H, s),
11.0 (1H, br s) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 101 MHz): 22.5, 23.4, 23.5, 45.6, 47.9, 49.4,
54.5, 109.9 (d, J=8.4 Hz), 112.1 (d, J=24.8 Hz), 113.9 (d, J=23.3 Hz), 118.6,
121.5 (q, J= 3.8 Hz), 124.3 (q, J= 272.4 Hz), 124.6, 129.1, 129.6 (q, J= 31.7
Hz), 129.9, 131.5 (d, J= 8.4 Hz), 133.1, 139.1, 139.6, 158.1 (d, J = 235.8
Hz), 178.7 ppm.

Елементарен анализ за формулата C₂₄H₂₅ClF₄N₂O (468.93):

Изчислено: C 61.47, H 5.37, Cl 7.56, N 5.97 %.

Намерено: C 60.91, H 5.38, Cl 7.48, N 5.93 %.

Пример 15

3-[4-(3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил)-бутил]-1,3-дихидро-2H-индол-2-он
монохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В
чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 3-(4-
мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 3,4-дихидро-1H-
изохинолин.

Т.т.: 98 - 100°C .

IR (KBr): 3421, 2571, 1709 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 1.40-1.27 (2H, m), 1.99 - 1.78 (4H, m),
3.1 (4H, t, J = 8.0 Hz), 3.5-2.8 (2H, m), 3.47 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.30 (2H, br

s), 6.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.29-7.15 (6H, m), 10.4 (1H, s), 11.2 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 22.5, 23.2, 24.8, 29.4, 44.8, 48.9, 51.4, 54.8, 109.2, 121.2, 124.0, 126.5, 127.5, 127.6, 128.5, 128.6, 129.5, 131.5, 142.8, 178.7 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ (356.90):

Изчислено: C 70.67, H 7.06, Cl 9.93, N 7.85 %.

Намерено: C 68.92, H 7.16, Cl 9.63, N 7.68 %.

Пример 16

3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4H-тиено[3,2-с]-пиридин-5-ил)-бутил]-5-метил-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 3-(4-хлоробутил)-3-етил-5-метил-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 2-хлоро-6,7-дихидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин.

Т.т.: 109 - 114°C.

IR (KBr): 3185, 2566, 1705 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 1.31-1.23 (2H, m), 1.92 - 1.76 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.00 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.14 (3H, m), 3.38-3.27 (1H, m), 3.67-3.64 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J = 6.9, 14.6 Hz), 4.32 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, s), 6.97 (1H, dq, J = 0.8, 7.8 Hz), 7.09 (1H, s), 10.31 (1H, s), 11.3 (1H, br s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz): 20.9, 21.7, 22.7, 23.5, 29.6, 45.1, 48.7, 49.4, 54.6, 109.1, 124.8, 125.0, 127.3, 128.0, 128.1, 129.7, 130.2, 131.1, 140.5, 178.8 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ (411.40):

Изчислено: C 58.39, H 5.88, Cl 17.24, N 6.81, S 7.79 %.

Намерено: C 56.54, H 6.11, Cl 15.64, N 6.43, S 7.20 %.

Пример 17

6-флуоро-3-{4-[4-(4-флуорофенил)-3,6-дихидро-2H-пиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез прилагане на технологията на метод 2 като се започва от 6-флуоро-3-(4-мезилоксибутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-(4-флуорофенил)-1,2,3,6-тетрахиdropиридин.

Т.т.: 176 - 178°C .

IR (KBr): 3123, 2573, 1717 (C=O) cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 1.39-1.25 (2H, m), 2.05 - 1.90 (4H, m), 4.2-2.5 (8H, m), 3.38 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.93 (1H, s), 6.67 (1H, dt, $J = 2.3, 8.9$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 5.3, 8.1$ Hz), 7.33 (H, dd, $J = 5.3, 8.9$ Hz), 9.32 (1H, br s) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101 MHz): 22.7, 23.8, 23.9, 29.4, 44.9, 48.5, 49.8, 55.1, 98.7 (d, $J=27.5$ Hz), 108.5 (d, $J=22.5$ Hz), 114.4, 115.5 (d, $J=21.8$ Hz), 124.2 (d, $J=3.1$ Hz), 124.8 (d, $J=9.9$ Hz), 126.8 (q, $J=8.0$ Hz), 134.3 (d, $J=3.1$ Hz), 135.0, 143.2 (d, $J=12.2$ Hz), 162.7 (d, $J=244.1$ Hz), 162.7 (d, $J=248.7$ Hz), 179.8 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ (418.92):

Изчислено: C 65.95, H 6.02, Cl 8.46, N 6.69 %.

Намерено: C 65.42, H 6.15, Cl 8.60, N 6.72 %.

Пример 18

3-[4-(4-фенил)-3,6-дихидро-2H-пиридин-1-ил]-бутил]-1,3-дихидро-2H-индол-2-он

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В като се използва технологията на метод 1 като се започва от 3-(4-мезилокси-бутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-фенил)-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин.

Точка на топене, 121 - 126°C .

IR (KBr): 3191, 1704 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS, 500 MHz): 1.34-1.22 (2H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.85-1.77 (1H, m), 1.94 - 1.87 (1H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.42 (2H, s), 2.55 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.00 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 3.43 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 6.11 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.94 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.25-7.21 (2H, m), 7.32 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 10.35 (1H, s) ppm.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 125.6 MHz): 23.4, 26.7, 27.6, 29.9, 45.3, 50.1, 52.9, 57.6, 109.3, 121.4, 122.2, 124.1, 124.6, 127.1, 127.7, 128.5, 129.9, 134.1, 140.3, 142.9, 179.1 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (346.48):

Изчислено: C 79.73, H 7.56, N 8.09 %.

Измерено: C 78.64, H 7.43, N 8.07 %.

Пример 19

3-{4-[4-(3-хлорофенил)-3,6-дихидро-2H-пиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В като се използва технологията на метод 2 като се започва от 3-(4-мезилокси-бутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-(3-хлорофенил)-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин.

Точка на топене, 92 - 95°C.

IR (KBr): kb. 3150, 2574, 1708 (C=O), 1100 cm^{-1} .

^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 1.34-1.26 (2H, m), 1.74 (2H, sz), 1.93-1.80 (2H, m), 2.75 (2H, sz), 3.06 (2H, sz), 3.40-3.10 (2H, sz), 3.46 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.7 (2H, sz), 6.27 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.96 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz), 7.18 (1H, tt, J = 0.9, 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38 (1H, td, J = 1.7, 7.7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, td, J = 1.6, 7.5 Hz), 7.53 (1H, t, J = 1.6 Hz), 10.40 (1H, s), 10.6 (1H, sz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 125.6 MHz): 22.7, 23.6, 23.8, 29.6, 45.1, 48.0, 49.6, 54.8, 109.4, 121.4, 123.7, 124.2, 124.9, 127.8, 127.8, 129.7, 130.5, 133.1, 133.6, 140.8, 143.0, 178.9 ppm.

Елементарен анализ за формулата $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (417.38):

Изчислено: C 66.19, H 6.26, Cl 16.99, N 6.71 %.

Измерено: C 64.97, H 6.58, Cl 16.27, N 6.51 %.

Пример 20

3-{4-[4-(3-хлорофенил)-3,6-дихидро-2H-пиридин-1-ил]-бутил}-6-флуоро-1,3-дихидро-2H-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В като се използва технологията на метод 2 като се започва от 6-флуоро-3-(4-мезилокси-бутил)-1,3-дихидро-2H-индол-2-он и 4-(3-хлорофенил)-1,2,3,6-тетраhydro-пиридин.

Точка на топене, 147 - 149°C .

IR (KBr): 3144, 2576, 1716 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 1.34-1.25 (2H, m), 1.95-1.78 (4H, m), 3.93-2.74 (9H, m), 6.27 (1H, s), 6.78-6.27 (2H, m), 7.54-7.28 (5H, m), 10.63 (1H, s), 11.07 (1H, sz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 125.6 MHz): 22.6, 23.4, 23.6, 29.6, 44.6, 47.9, 49.4, 54.6, 97.6 (d, J=26.4 Hz), 107.4 (d, J=22.5 Hz), 118.1, 123.7,

124.9 , 125.5 , 127.9 , 130.6 , 133.1 , 133.7 , 140.7 , 144.5 (d, J = 12.2 Hz),
162.1 (d, J= 241.2 Hz), 179.3 ppm.

Елементарен анализ за формулата $C_{23}H_{25}Cl_2FN_2O$ (435.37):

Изчислено: C 63.45, H 5.79, Cl 16.29, N 6.43 %.

Измерено: C 61.93, H 5.98, Cl 16.24, N 5.98 %.

Пример 21

3-{4-[4-(3-хлорофенил)-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил]-бутил}-5-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он монохидрохлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод В чрез технологията на метод 2 като се използват 5-флуоро-3-(4-мезилокси-бутил)-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он и 4-(3-хлорофенил)-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин като изходни съединения.

Точка на топене, 96 - 101°C .

IR (KBr): 3391, 2580, 1705 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 1.33-1.28 (2H, m), 1.95-1.76 (4H, m), 2.74 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.18-3.09 (3H, m), 3.51 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.57 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.94 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.47-7.37 (3H, m), 7.53 (1H, s), 10.5 (1H, s), 11.0 (1H, sz) ppm.

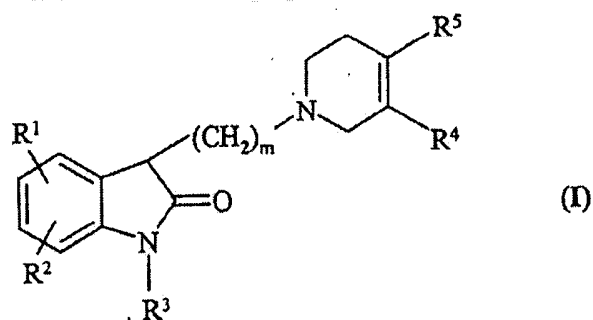
Елементарен анализ за формулата $C_{23}H_{25}Cl_2FN_2O$ (435.37):

Изчислено: C 63.45, H 5.79, Cl 16.29, N 6.43 %.

Измерено: C 63.25, H 5.70, Cl 15.85, N 6.51 %.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. 3-алкил индол-2-он производни с обща формула (I),



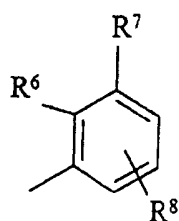
където

R^1 означава водород, халоген или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^2 представлява водород или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^3 означава водород или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^4 представлява водород и R^5 означава група с обща формула (II),



(II)

където всеки R^6 , R^7 и R^8 представлява водород, халоген, трифлуорометил или с права или разклонена верига алкил или алкокси който има 1 до 7 въглеродни атом(и), или R^6 и R^7 заедно образуват етилен-диокси група, или R^4 и R^5 образуват, заедно със съседните въглеродни атоми на тетрахидропиридиновия пръстен, фенил или 5- или 6-членен хетероцикличесен пръстен съдържащ сяра като хетероатом, който може по избор да носи халогенов заместител;

m е 1, 2, 3 или 4;

и техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

2. 3-алкил индол-2-он производни с обща формула (I),

където

R^1 представлява водород, халоген или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^2 означава водород или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R^3 е водород;

R^4 представлява водород и R^5 е група с обща формула (II), където всеки R^6 , R^7 и R^8 представлява водород, халоген, трифлуорометил или с права или разклонена верига алкил или алкокси който има 1 до 7 въглеродни атом(и), или R^6 и R^7 заедно образуват етилен-диокси група;

m е 1, 2, 3 или 4;

и техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

3. 3-алкил индол-2-он производни с обща формула (I),

където

R¹ представлява водород, халоген или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R² представлява водород или алкил, който има 1 до 7 въглеродни атом(и);

R³ означава водород;

R⁴ и R⁵ образуват, заедно със съседните въглеродни атоми на тетрахидропиридиновия пръстен, фенил или 5- или 6-членен хетероцикличесен пръстен съдържащ сяра като хетероатом, който може по избор да носи халогенов заместител;

m е 1, 2, 3 или 4;

и техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

4. 3-{4-[4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-

тетрахидропиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2H-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

5. 3-[4-(6,7-дихидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-1,3-

дихидро-2H-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

6. 3-[4-(6,7-дихидро-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-5-

флуоро-1,3-дихидро-2H-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

7. 3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

8. 3-[4-(6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-6-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

9. 3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-6-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

10. 3-[4-(2-хлоро-6,7-дихидро-4Н-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)-бутил]-5-флуоро-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

11. 6-флуоро-3-{4-[4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетра-хидропиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он монохидрохлорид, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

12. 3-{4-[4-(4-хлорофенил)-1,2,3,6-тетра-хидро-пиридин-1-ил]-бутил}-1,3-дихидро-2Н-индол-2-он, съгласно претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

13. 5-флуоро-3-{4-[4-(3-трифлуорометил-фенил)-1,2,3,6-тетра-хидропиридин-1-ил]-бутил}-1,3-ди-хидро-2Н-индол-2-он, съгласно

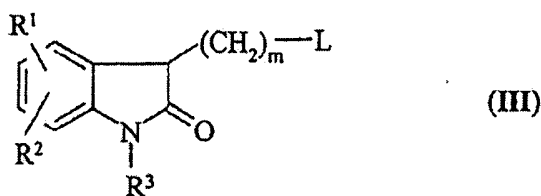
претенция 1, и негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли .

14. Фармацевтични състави съдържащи като активен компонент най-малко едно от съединенията с обща формула (I), съгласно всяка от претенции 1 до 12 или негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол в смес с един или повече общоприети носител(и) или спомагателни агент(и) .

15. Фармацевтични състави, съгласно претенция 14, полезни за лечение или профилактика на заболявания на централната нервна система, особено депресия, потиснатост, принудително заболяване, паника, социална фобия, шизофрения, заболявания свързани с настроението, мания, психическо отклонение, удар, клетъчна смърт в известни части на централната нервна система, невродегенерация след психическо отклонение, болест на Alzheimer's, деменция, след- травматично заболяване или стресово заболяване.

16. Метод за получаване на съединения с обща формула (I), който включва

(а) взаимодействие на съединение с обща формула (III),



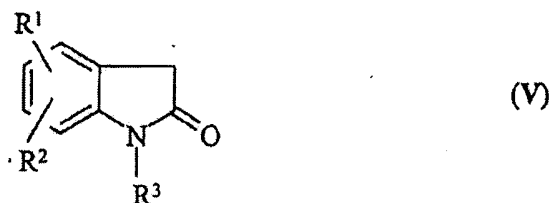
където L означава хидрокси, R¹, R², R³ и m са както е изложено по-горе, с арилсулфонил хлорид или с C₁₋₇ алкилсулфонил хлорид с

права или разклонена верига в присъствието на органична база, и взаимодействие на така полученото съединение с обща формула (III), където L представлява арил или алкилсулфонилокси, с пиридиново производно с обща формула (IV),

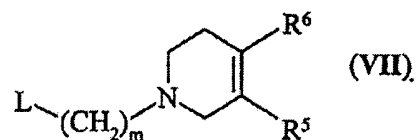


където R⁵ и R⁶ са както е заявено по-горе, в присъствието на киселинен свързващ агент, или

(b) взаимодействие на съединение с обща формула (V),



където R¹, R² и R³ са както е заявено по-горе, със съединение с обща формула (VII),



където R⁵, R⁶ и m са както е заявено по-горе и L е отцепваща се група, в присъствието на силна основа.

17. 3-алкил индол-2-он производни с обща формула (I), съгласно всяка от претенции 1 до 13 за използване като лекарство.

18. Метод за производство на лекарство подходящо за лечение или профилактика на заболявания на централната нервна система, особено депресия, потиснатост, принудително заболяване, паника, социална фобия, шизофрения, заболявания свързани с

настроението, мания, психическо отклонение, удар, клетъчна смърт в известни области на централната нервна система, психическо отклонение след церебрална клетъчна смърт, болест на Alzheimer's, деменция, след- травматично заболяване или стресово заболяване, който включва смесване най-малко на едно съединение с обща формула (I), съгласно всяка от претенции 1 до 13 или негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол с фармацевтичен носител и по избор друг спомагателен агент и довеждане на сместа до галенична форма.

19. Метод за лечение или профилактика на заболявания на централната нервна система, особено депресия, потиснатост, принудително заболяване, паника, социална фобия, шизофрения, заболявания свързани с настроението, мания, психическо отклонение, удар, клетъчна смърт в известни области на централната нервна система, психическо отклонение след церебрална клетъчна смърт, болест на Alzheimer's, деменция, след- травматично заболяване или стресово заболяване, който включва прилагане спрямо пациент в нужда от такова лечение на ефективно количество от фармацевтичен състав съдържащ най-малко едно съединение с обща формула (I), или негова фармацевтично приемлива присъединителна с органична или неорганична киселина сол.