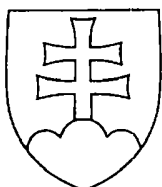


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

82-2002

- (22) Dátum podania prihlášky: **20. 7. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9902762-5**
0000263-4
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 7. 1999**
27. 1. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE, SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE00/01506**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/05790**

(13) Druh dokumentu: **A3**

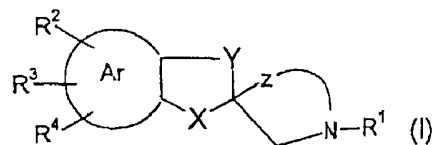
(51) Int. Cl.7:

C07D471/20,
C07D487/10,
C07D495/10,
C07D497/10,
A61K 31/438,
A61K 31/4747,
A61K 31/4985

- (71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**
(72) Pôvodca: **Berge Odd-Geir, Södertälje, SE;**
Claesson Alf, Södertälje, SE;
Swahn Britt-Marie, Södertälje, SE;
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Zlúčeniny**

- (57) Anotácia:
Sú opísané určité spirooxindolové deriváty vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré majú dobré analgetické vlastnosti a sú predovšetkým účinné pri liečení chronickej bolesti.



Zlúčeniny

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových spirooxindolových derivátov a ich farmaceuticky prijateľných solí a analgetickým účinkom. Zlúčeniny podľa vynálezu sa teda môžu použiť na prevenciu a liečenie bolesti. Predložený vynález sa ďalej týka zlúčenín na použitie na liečenie; spôsobov prípravy takýchto nových zlúčenín; farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú najmenej jednu zlúčeninu podľa vynálezu, alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, ako účinnú zložku; a použitia účinných zlúčenín na výrobu liečiv na lekárske použitie, uvedené vyššie. Vynález sa tiež týka nových medziproduktov na použitie pri príprave nových zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Určité spirooxindolové deriváty sú známe ako medziprodukty pri syntézach ligandov vazopresorového receptora z amerického patentového spisu US 5,728,723 (Elf Sanofi).

Medzinárodné patentové prihlášky WO 97/41125 (SKB), WO 97/11697 (MSD), WO 95/27712 (CEMAF) a WO 93/15051 (Elf) taktiež opisujú spirooxindoly ako syntetické medziprodukty.

Niektoré spirooxindolové deriváty sú známe ako lokálne anestetiká z: literatúry Kornet a Thio, Journal of Medicinal Chemistry 1976, 19, 892 - 898. Táto publikácia opisuje racemické zmesi a biologické štúdie sú obmedzené na toxicitu (LD₅₀) pre myši a na lokálnu anestetickú aktivitu (blokovanie sedacieho nervu potkanov), pričom sa pri tomto teste zistilo, že zlúčeniny sú menej kvalitné ako lidokaín. Neuvádzajú sa žiadne analgetické účinky spirooxindolových derivátov.

Avšak, pretrváva tu potreba nových terapeutických činidiel na liečenie chronickej bolesti. Chronická bolesť môže byť spôsobená poranením nervov alebo rozličnými léziami. Až dodnes nie je jednoznačne vysvetlené, prečo niektoré viac alebo menej viditeľné poranenia môžu vyvolávať bolesť. Lekári často zistia, že dokonca silné analgetiká, ako sú opioidy, sú proti bolesti neúčinné, ak stav bolesti postihuje samotný nervový systém, ako periférny alebo centrálny nervový systém.

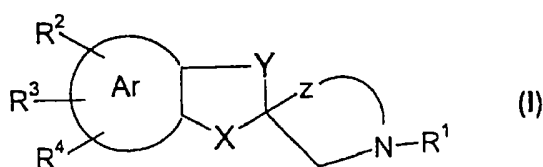
Tieto stavy bolesti sa často označujú ako neuropatická bolesť. Napokon, rezort klinických lekárov často predpisuje lieky, ktoré sa v skutočnosti nepovažujú za skutočné analgetiká, ale ktoré sa pomocou pokusov a omylov ukázali ako čiastočne užitočné. Takéto činidlá zahrňujú tricyklické antidepressívne činidlá, napríklad amitriptylin, antikonvulzívnym činidlám podobný karbamazepine a gabapentin a niektoré lokálne anestetické a antiarytmické činidlá, predovšetkým mexiletine.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že určité spirooxindolové deriváty vykazujú dobré analgetické vlastnosti a sú špecificky účinné pri liečení chronickej bolesti.

Podstata vynálezu

Prekvapujúco sa zistilo, že zlúčeniny vzorca I, ktoré sú spirooxindolovými derivátmi, špecificky účinnými analgetickými zlúčeninami a teda sú vhodné na liečenie bolesti.

Predložený vynález sa teda týka zlúčenín všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli, kde

R¹ znamená

- a) H,
- b) substituovaný alebo nesubstituovaný C₁-C₆-alkyl,
- c) C₁-C₆-alkoxy-C₂-C₆-alkyl,
- d) C₁-C₆-alkyltio-C₂-C₆-alkyl,
- e) halogénovaný C₁-C₆-alkyl,
- f) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- g) C₁-C₆-alkenyl, alebo
- h) C₁-C₆-cykloalkyl-C₁-C₂-alkyl;

R² znamená

- a) H,
- b) C₁-C₆-alkyl,
- c) C₂-C₄-alkinyl,
- d) halogén,
- e) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyl,
- f) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyloxy,
- g) C₁-C₆-alkylkarbonyl,
- h) C₁-C₆-alkoxykarbonyl,
- i) C₁-C₆-alkylkarbonyloxy,
- j) hydroxy-substituovaný C₁-C₆-alkyl,
- k) kyano,
- l) nitro,
- m) amino,
- n) halogénovaný C₁-C₆-alkyl,
- o) halogénovaný C₁-C₆-alkoxy,
- p) halogénovaný C₁-C₆-alkyltio,
- q) C₁-C₆-alkylsulfinyl,
- r) C₁-C₆-alkylsulfonyl,
- s) C₁-C₄-alkylsulfinylalkyl;
- t) C₁-C₄-alkylsulfonylalkyl,
- u) C₁-C₆-alkylsulfonylamino,
- v) halogénovaný C₁-C₆-alkylsulfonylamino,
- w) halogénovaný C₁-C₂-alkylsulfonyloxy,
- x) aminosulfonyl,
- y) aminosulfonyloxy,
- z) aryl,
- aa) heteroaryl,
- bb) arylkarbonyl,
- cc) heteroarylkarbonyl,
- dd) arylsulfinyl,
- ee) heteroarylsulfinyl,
- ff) arylsulfonyl,

gg) heteroarylsulfonyl, v ktorom je ktorákoľvek aromatická časť prípadne substituovaná,

hh) C₁-C₆-alkylkarbonylamino,

ii) C₁-C₆-alkoxykarbonylamino,

jj) C₁-C₆-alkyltiokarbonyl,

kk) C₁-C₆-alkoxytiokarbonyl,

ll) formyl, alebo

mm) alkoxyulfonylamino;

R³ predstavuje

a) H,

b) C₁-C₆-alkyl,

c) halogén,

d) C₁-C₆-alkoxy,

e) halogénovaný C₁-C₄-alkyl,

f) halogénovaný C₁-C₆-alkoxy,

g) halogénovaný C₁-C₆-alkyltio,

h) C₁-C₄-alkylsulfinyl,

i) C₁-C₄-alkylsulfonyl,

j) C₁-C₄-alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl,

k) C₁-C₄-alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl,

l) C₁-C₄-alkylsulfonylamino,

m) halogénovaný C₁-C₄-alkylsulfonylamino,

n) aminosulfonyl, alebo

o) aminosulfonyloxy;

R⁴ znamená

a) H,

b) C₁-C₄-alkyl, alebo

c) halogén;

R² a R³ môžu spoločne s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoriť nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac ďalších heteroatómov, a/alebo je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy,

CF₃, OH, kyano, amino; C₁-C₆-alkyl-NH-, (C₁-C₆-alkyl)₂-N-, CN, NH₂SO₂, NH₂CO-, alebo C₁-C₆-alkyl-CO-;

akákoľvek aminočasť v R² až R⁴ môže byť prípadne substituovaná jednou alebo dvomi C₁-C₆-alkylovými skupinami, ktoré môžu byť súčasťou kruhu;

Ar znamená

- a) benzén,
- b) pyridín,
- c) tiofén,
- d) pyrazín,
- e) pyrimidín,
- f) oxazol,
- g) tiazol,
- h) pyrol,
- i) pyrazol, alebo
- j) furán;

X predstavuje

- a) -NHCO-,
- b) -CONH-,
- c) -NH-SO₂-,
- d) -SO₂-NH-,
- e) -OCH₂-,
- f) -NHCH₂-, alebo
- g) -NHCOCH₂-;

Y znamená

- a) -CH₂-,
- b) -CH(C₁-C₆-alkyl)-,
- c) -C(C₁-C₆-alkyl)₂-, alebo
- d) jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) -CH₂CH₂CH₂-,
- b) -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
- c) -CH=CHCH₂-,

d) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, alebo

e) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$;

pod podmienkou, že ak X znamená $-\text{NHCOCH}_2-$, potom Y nemôže znamenať $-\text{CH}_2-$; a

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R^2 až R^4 znamená vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, a R^1 predstavuje etyl alebo n-propyl.

Čisté enantioméry, racemické zmesi a nerovnorodé zmesi dvoch enantiomérov patria do rozsahu predloženého vynálezu. Je potrebné si uvedomiť, že do rozsahu predloženého vynálezu patria taktiež všetky možné diastereoizomérne formy.

Odborníci skúsení v odbore si budú tiež vedomí toho, že hoci deriváty zlúčenín vzorca I nemusia samotné vykazovať farmakologickú aktivitu, môžu sa podávať parenterálne alebo orálne a potom sa metabolizovať v tele za vzniku zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sú farmakologicky účinné. Takéto deriváty, ktorých jedným príkladom je N-oxid, sa môžu preto označiť ako "prekurzory". Všetky prekurzory zlúčenín vzorca I sú zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

V závislosti od podmienok pracovania, finálne produkty vzorca I sa získajú buď neutrálnej forme alebo vo forme soli. Formy soli zahrňujú hydráty a iné solváty a tiež kryštalické polymorfné formy. Ako voľné zásady tak aj soli týchto konečných produktov spadajú do rozsahu predloženého vynálezu.

Kyslé adičné soli nových zlúčenín sa samotné môžu bežne známym spôsobom transformovať na voľné zásady s použitím zásaditých činidiel, ako je zásada alebo pomocou iónomeniča. Získaná voľná zásada môže taktiež tvoriť soli s organickými alebo anorganickými kyselinami.

Pri príprave kyslých adičných solí s výhodou používajú také kyseliny, ktoré tvoria vhodné farmaceuticky prijateľné soli. Príkladmi takýchto kyselín sú kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, alifatické, alicyklické karboxylové alebo sulfónové kyseliny, aromatické alebo heterocyklické karboxylové alebo sulfónové kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová,

kyselina propiónová, kyselina jantárová; kyselina glykolová, kyselina mliečna, kyselina jablčná, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina maleínová, kyselina hydroxymaleínová, kyselina pyrohroznová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina embonová, kyselina metansulfónová, kyselina etansulfónová, kyselina hydroxyetansulfónová, kyselina halogénbenzénsulfónová, kyselina toluénsulfónová alebo kyselina naftalénsulfónová. Všetky kryštalické polymorfne formy sú zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Výhodnými zlúčeninami tohto vynálezu sú zlúčeniny vzorca I, v ktorých

R^1 znamená

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl,
- c) C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl,
- d) C₁-C₄-alkyltio-C₁-C₄-alkyl,
- e) fluórovaný C₁-C₄-alkyl,
- f) aryl-C₁-C₄-alkyl,
- g) C₁-C₄-alkenyl, alebo

h) cyklopropylmetyl;

R^2 predstavuje

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl,
- c) C₂-C₃-alkinyl,
- d) halogén,
- e) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyl,
- f) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyloxy,
- g) C₁-C₃-alkylkarbonyl,
- h) C₁-C₃-alkoxykarbonyl,
- i) C₁-C₃-alkylkarbonyloxy,
- j) hydroxy-substituovaný C₁-C₃-alkyl,
- k) kyano,
- l) fluórovaný C₁-C₃-alkoxy,
- m) fluórovaný C₁-C₆-alkyltio,
- n) C₁-C₃-alkylsulfinyl,

- o) C₁-C₃-alkylsulfonyl,
- p) C₁-C₃-alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl,
- q) C₁-C₄-alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl,
- r) C₁-C₃-alkylsulfonylamino,
- s) halogénovaný C₁-C₃-alkylsulfonylamino,
- t) sulfamoyl,
- u) sulfamoyloxy,
- v) aryl,
- w) heteroaryl,
- x) heteroarylsulfinyl,
- y) arylsulfonyl,
- z) heteroarylsulfonyl, v ktorom je ktorákoľvek aromatická časť prípadne substituovaná,
- aa) C₁-C₄-alkylkarbonylamino,
- bb) C₁-C₃-alkoxykarbonylamino,
- cc) C₁-C₃-alkyltiokarbonyl, alebo
- dd) C₁-C₃-alkoxytiokarbonyl;

R³ znamená

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) halogén;

R⁴ predstavuje

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) halogén,

R² a R³ môžu spoločne s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoriť nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac ďalších heteroatómov, a/alebo je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, CF₃, OH, kyano, amino; C₁-C₆-alkyl-NH-, (C₁-C₆-alkyl)₂-N-, CN, NH₂SO₂, NH₂CO-, alebo C₁-C₆-alkyl-CO-;

akákoľvek aminočasť v R² až R⁴ môže byť prípadne substituovaná jednou alebo dvomi C₁-C₆-alkylovými skupinami, ktoré môžu byť súčasťou kruhu;

Ar znamená

- a) benzén,
- b) pyridín,
- c) tiofén,
- d) pyrazín,
- e) pyrimidín,
- f) oxazol,
- g) tiazol,
- h) pyrol,
- i) pyrazol, alebo
- j) furán;

X predstavuje

- a) -NHCO-,
- b) -CONH-,
- c) -NH-SO₂-, alebo
- d) -SO₂NH-;

Y znamená

- a) -CH₂-,
- b) -CH(C₁-C₆-alkyl)-,
- c) -C(C₁-C₆-alkyl)₂- alebo
- d) jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) -CH₂CH₂CH₂-,
- b) -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
- c) -CH=CHCH₂-,
- d) -CH=CHCH₂CH₂-, alebo
- e) -CH₂CH=CHCH₂-;

pod podmienkou, že ak X znamená -NHCOCH₂-, potom Y nemôže znamenať -CH₂-; a

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R² až R⁴ znamená vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená -CH₂CH₂CH₂-, a R¹ predstavuje etyl alebo n-propyl.

Výhodnejšími zlúčeninami podľa vynálezu sú také zlúčeniny vzorca I, v ktorých

R^1 znamená

- a) H,
- b) C_1 - C_4 -alkyl, alebo
- c) C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl;

R^2 predstavuje

- a) H,
- b) C_1 - C_4 -alkyl,
- c) halogén,
- d) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyl,
- e) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyloxy,
- f) C_1 - C_2 -alkylkarbonyl,
- g) C_1 - C_3 -alkoxykarbonyl,
- h) kyano,
- i) fluórovaný C_1 - C_2 -alkoxy,
- j) fluórovaný C_1 - C_6 -alkyltio,
- k) C_1 - C_3 -alkylsulfinyl,
- l) C_1 - C_3 -alkylsulfonyl,
- m) C_1 - C_2 -alkylsulfonylamino,
- n) C_1 - C_3 -alkylkarbonylamino, alebo
- o) C_1 - C_3 -alkoxykarbonylamino;

R^3 znamená

- a) H,
- b) C_1 - C_4 -alkyl, alebo
- c) halogén;

R^4 predstavuje

- a) H,
- b) C_1 - C_4 -alkyl, alebo
- c) halogén;

R^2 a R^3 môžu spoločne s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoriť nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac ďalších heteroatómov, a/alebo je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými

substituentmi zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, CF₃, OH, kyano, amino; C₁-C₆-alkyl-NH-, (C₁-C₆-alkyl)₂-N-, CN, NH₂SO₂, NH₂CO-, alebo C₁-C₆-alkyl-CO-;

akákoľvek aminočasť v R² až R⁴ môže byť prípadne substituovaná jednou alebo dvomi C₁-C₆-alkylovými skupinami, ktoré môžu byť súčasťou kruhu;

Ar znamená

- a) benzén,
- b) pyridín,
- c) tiofén,
- d) pyrazín,
- e) pyrimidín,
- f) oxazol,
- g) tiazol,
- h) pyrol,
- i) pyrazol, alebo
- j) furán;

X predstavuje

- a) -NHCO-,
- b) -CONH-,
- c) -NH-SO₂-, alebo
- d) -SO₂NH-;

Y znamená

- a) -CH₂-,
- b) -CH(C₁-C₆-alkyl)-,
- c) -C(C₁-C₆-alkyl)₂-, alebo
- d) jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) -CH₂CH₂CH₂-,
- b) -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
- c) -CH=CHCH₂-,
- d) -CH=CHCH₂CH₂-, alebo
- e) -CH₂CH=CHCH₂-;

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R^2 až R^4 znamená vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená -CH₂CH₂CH₂-, a R^1 predstavuje etyl alebo n-propyl.

Predovšetkým výhodnými zlúčeninami sú zlúčeniny podľa vynálezu vzorca I, v ktorých

R^1 znamená

a) H,

R^2 predstavuje

a) H,

b) C₁-C₄-alkyl, alebo

c) halogén;

R^3 znamená

a) H,

b) C₁-C₄-alkyl, alebo

c) halogén;

R^4 predstavuje

a) H,

b) C₁-C₄-alkyl, alebo

c) halogén;

Ar znamená

a) benzén, alebo

b) pyridín;

X predstavuje

a) -NHCO-,

b) -CONH-, alebo

c) -NH-SO₂-;

Y znamená jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

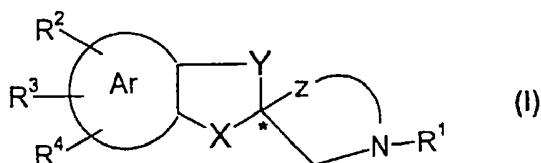
a) CH₂CH₂CH₂-, alebo

b) -CH=CHCH₂-,

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R² až R⁴ znamená vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená -CH₂CH₂CH₂-, a R¹ predstavuje etyl alebo n-propyl.

Okrem toho sa prekvapujúco zistilo, že (S)-enantioméry zlúčenín vzorca I majú vyššiu analgetickú účinnosť ako (R)-enantioméry a teda sa uprednostňujú na terapeutické použitie pred (R)-enantiomérmi a racemickými zmesami.

Predložený vynález sa preto ďalej týka S-enantioméru, pričom odkazuje na značený spirokarbón, zlúčenín všeobecného vzorca I



alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli, ako je definované vyššie.

V celom opise prihlášky a v pripojených patentových nárokoch sa budú používať nasledujúce definície:

Termín "C₁-C₆-alkyl" označuje cyklickú alebo lineárnu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú, substituovanú alebo nesubstituovanú alkylovú skupinu, ktorá obsahuje od 1 do 6 atómov uhlíka. Príklady uvedenej alkylovej skupiny zahŕňujú, ale nie sú obmedzené na, metyl, etyl, *n*-propyl, *izo*-propyl, *n*-butyl, *izo*-butyl, *sek*-butyl, cyklohexyl a cyklopentyl.

Termín "C₁-C₆-alkoxy" označuje skupinu O-alkyl, pričom alkyl má vyššie definovaný význam.

Termíny "C₁-C₄-alkyl", "C₁-C₃-alkyl", "C₁-C₂-alkyl" majú zodpovedajúce významy ako "C₁-C₆-alkyl".

Termín "halogén" zahŕňuje fluór, chlór, bróm a jód.

Termín "aryl" označuje substituovaný alebo nesubstituovaný C₆-C₁₄ aromatický uhľovodík a zahrňuje, ale nie je obmedzený na, benzén, naftalén, indén, antracén, fenantrén a fluorén.

Termín "substituovaný" označuje napríklad C₁-C₆-alkylovú, C₁-C₆-alkylarylovú alebo arylovú skupinu, tak ako je definovaná vyššie, ktorá je substituovaná jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, alkoxylovými skupinami, halogénmi, aminoskupinami, tiolskupinami, nitroskupinami, hydroxyskupinami, acylovými skupinami, kyanoskupinami alebo oxoskupinami.

Termín "heteroatómy" označuje atóm dusíka, kyslíka, síry alebo fosforu.

Najvýhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke. Zlúčeniny môžu byť v neutrálnej forme alebo vo forme soli, ako bolo naznačené vyššie, napríklad vo forme hydrochloridu.

5-Fluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
(R)-5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
(S)-5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón acetát
5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
(S)-5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1',5-Dimetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
5-Metyl-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
6-Metyl-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
4-Metylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
4-Metyl-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
4-Metyl-1'-propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
7-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-(+)-7-Fluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
Spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Etylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

1'-Alylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Cyklopropylimetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Butylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-s-Butylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
(S)-(+)-1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Butylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-sek-Butylspiro[4-aza-indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propyl-5-chlórspiro[7-aza-indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propyl-6-metylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[izoindolin-3,3'-piperidin]-1-ón hydrochlorid
1'-Izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidín] hydrochlorid
2,3-Dihydro-1H 1'-propylspiro[tieno[3,2-b]pyrol-3,3'-piperidin]-2-ón
2,3,1',2',3',6'-Hexahydro-1H-spiro[tieno[3,2-b]pyrol-3,3'-pyridin]-2-ón
2,3,1',2',3',6'-Hexahydro-1H-spiro[5,8-diazaindol-3,3'-pyridin]-2-ón
1',2',3'4'-Tetrahydrospiro[indolin-3,3'-(7H)-azepin]-2-ón
1',2',3'4'-Tetrahydrospiro[7-azaindolin-3,3'-(7H)-azepin]-2-ón
1'-Etyl-1',2',3'4'-tetrahydrospiro[4-azaindolin-3,3'-(7H)-azepin]-2-ón
1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón 1'-oxid

Ďalšie najvýhodnejšie zlúčeniny podľa predloženého vynálezu:

Taktiež tieto zlúčeniny môžu byť v neutrálnej forme alebo vo forme soli, ako bolo naznačené vyššie.

(S)-5-Chlór-7-fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-5-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-5,6-Dimetylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-6-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-5-Chlórspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-7-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-7-Fluór-5-metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-5-Metoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón

(S)-5-Chlórspiro[indolín-3,3'-piperidín]-2-ón

Príprava

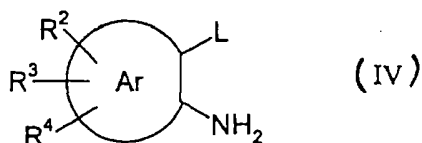
Predložený vynález poskytuje tiež nasledujúce spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť pomocou spôsobov, ktoré sú známe v danej oblasti techniky, s použitím komerčne dostupných východiskových materiálov alebo východiskových materiálov, ktoré sa dajú ľahko pripraviť. Mnohé spôsoby využiteľné na syntézu oxindolov sú uvedené v prehľade od G. M. Karpa v Org. Prep. Proced. Int. 1993, 25, 481 – 513, ktorý je tu týmto začlenený formou odkazu.

Je tiež potrebné si uvedomiť, že určité funkčné skupiny môžu byť na prekážku iným reaktantom alebo reagensiam pri reakčných podmienkach a preto tu môže jestvovať potreba dočasného chránenia. Použitie chrániacich skupín je opísané v „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2nd ED. T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

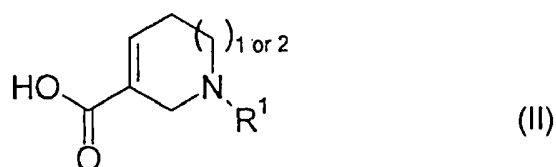
Spôsob A

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňa nasledujúce kroky:

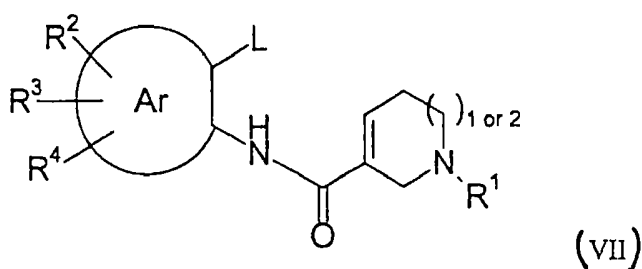
a) Zlúčeniny vzorca IV



kde L znamená halogén alebo trifluórmetylsulfonyloxylovú skupinu, Ar, R² až R⁴ majú významy definované vo vzorci I, alebo sa môžu konvertovať na takéto skupiny neskôr pri postupe syntézy, sa kopulujú so zlúčeninou všeobecného vzorca II alebo zodpovedajúcim nižším alkylesterom, napríklad metyl- alebo etylesterom,



kde R¹ má význam definovaný vo vzorci I alebo znamená dusíkovú chrániacu skupinu, napríklad Boc skupinu, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VII

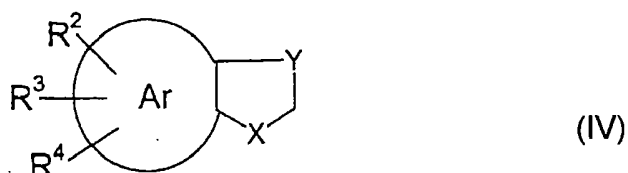


b) Výsledný amid všeobecného vzorca VII sa potom cyklizuje s použitím podmienok Heckovej reakcie s paládiom ako katalyzátorom alebo niekedy pri podmienkach tvorby radikálov, pričom sa získa, po prípadnom odstránení chrániacich skupín, zlúčenina všeobecného vzorca I.

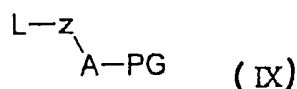
Ak vyššie vytvorená spiro-zlúčenina obsahuje dvojitú väzbu, táto sa môže hydrogenovať nad kovovým katalyzátorom, za vzniku zodpovedajúcej nasýtenej zlúčeniny, alebo pomocou iných metód, ktoré sú pre odborníkov v odbore dobre známe. Z produktu sa potom, ak je potrebné, odstráni chrániaca skupina, alebo sa cyklizovaná chránená medziproduktová zlúčenina môže nechať ďalej reagovať, napríklad s organokovovým reakčným činidlom, pričom sa získajú nové zlúčeniny podľa vynálezu, v ktorých sa alkylová alebo alkynylová skupina nahradí brómom alebo arylovou alebo alkylsulfonyloxylovou skupinou.

Spôsob B

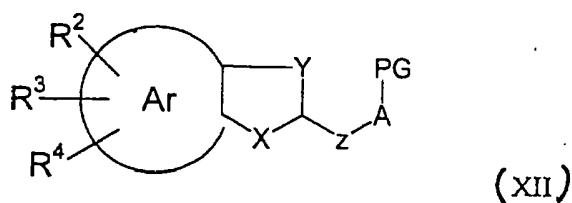
a) Zlúčeniny vzorca IV



v ktorom Ar, R² až R⁴, Y majú významy definované vo vzorci I a X znamená -NHCO- alebo -NH-SO₂ sa alkylujú so zlúčeninou všeobecného vzorca IX



kde Z má význam definovaný vo vzorci I, L znamená bróm, jód, arylovú alebo alkylsulfonyloxylovú skupinu, napríklad trifluórmetylsulfonyloxylovú skupinu, A predstavuje kyslík alebo dusík a PG znamená vhodnú chrániacu skupinu alebo, ak A znamená dusík, je zhodné s R¹ vo vzorci I, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca XII



kde Ar, R² až R⁴, Y a Z majú významy definované vo vzorci I, X znamená -NHCO- alebo -NH-SO₂-, A znamená kyslík alebo dusík a PG predstavuje vhodnú chrániacu skupinu alebo, ak A znamená dusík, je zhodné s R¹ vo vzorci I.

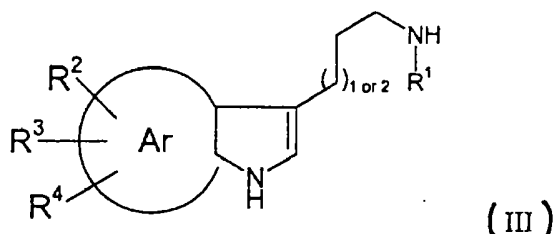
b) Prípadne sa uskutoční krok transformácie, ak A znamená kyslík, pričom kyslíková funkcia sa konvertuje na zodpovedajúcu aminofunkciu s použitím postupu, ktorý je dobre známy z doterajšieho stavu techniky. Jedným z vhodných spôsobov uskutočnenia tejto konverzie je odstránenie chrániacej skupiny, za vzniku

zodpovedajúceho primárneho alkoholu, ktorý sa potom konvertuje na vhodné odstupujúce skupiny, napríklad tozylátovú skupinu. Odstupujúca skupina sa potom nahradí vhodným aminonukleofilom, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XII, v ktorom A znamená dusík.

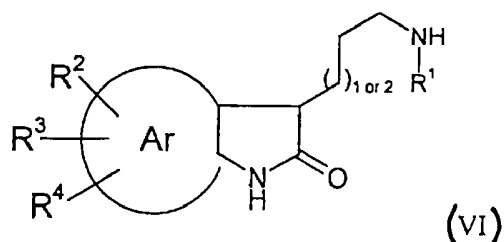
c) Zlúčeniny všeobecného vzorca XII sa môžu potom a po prípadnom odstránení chrániacich skupín cyklizovať na spiro-systém, pričom sa získajú zlúčeniny vzorca I, pri štandardných podmienkach Mannichovej reakcie.

Spôsob C

a) Zlúčeniny všeobecného vzorca III



v ktorom Ar, R² až R⁴ majú významy definované vo vzorci I alebo R¹ znamená benzylovú chrániacu skupinu, sa oxidujú na zlúčeniny všeobecného vzorca VI,

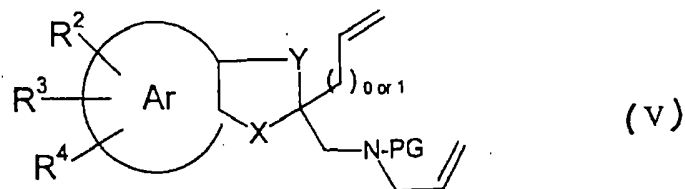


kde Ar, R² až R⁴ majú významy definované vo vzorci I alebo R¹ znamená benzylovú chrániacu skupinu, ako je opísané v Kornet a Thio, Journal of Medicinal Chemistry 1976, 19, 892 - 898 alebo ako sa uvádza vo vyššie spomenutom prehľade od Karpa.

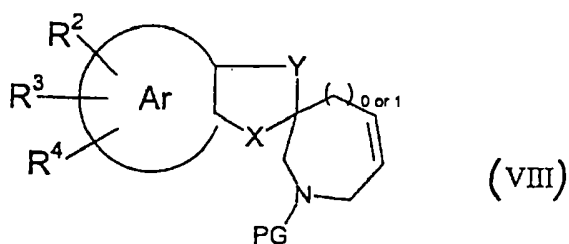
c) Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa potom cyklizujú pri podmienkach štandardnej Mannichovej reakcie, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Spôsob D

a) Zlúčeniny všeobecného vzorca V

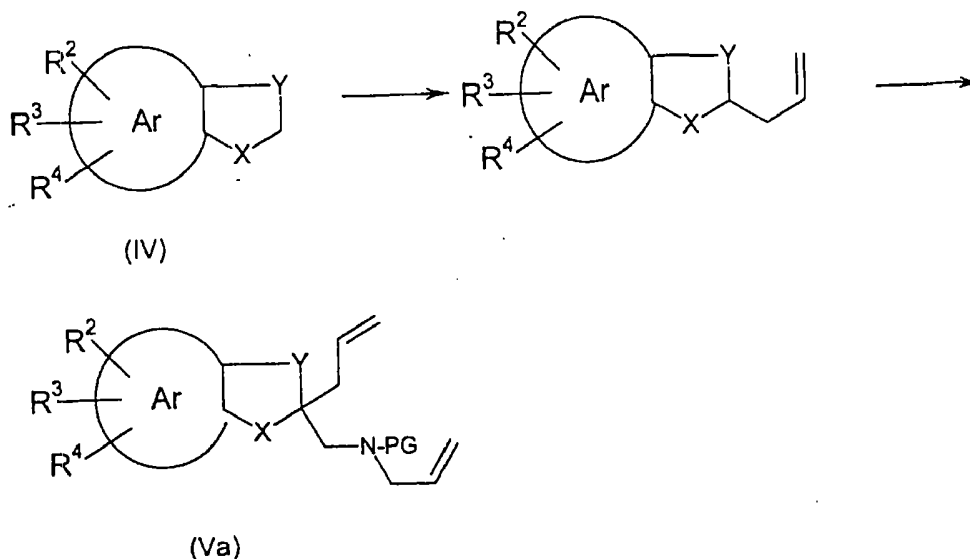


v ktorom Ar, R² až R⁴, X a Y majú významy definované vo vzorci I a PG znamená amino chrániacu skupinu, sa uzatvoria do kruhu a použitím komplexu ruténia alebo molybdénu ako katalyzátora, pri štandardných reakčných podmienkach, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca VIII



Táto metatetická reakcia je podrobnejšie opísaná v prehľade v: Grubbs, R. H. a Chang, S. Tetrahedron 1998, 54, 4413-4450.

Medziprodukt sa môže pripraviť s použitím postupov, ktoré sú pre odborníka v odbore známe, napríklad alkyláciou medziproduktu vzorca IV napríklad s alylbromidom a následnou Mannichovou reakciou so sekundárnym amínom, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca Va, ako je schematicky znázornené v ďalšom.



V spôsobe B a C je použitou amino-chrániacou skupinou výhodne ľahko odstrániteľná skupina, napríklad skupiny patriace do arylmetylovej triedy, ktoré sa dajú ľahko odstrániť hydrogenolýzou, teda uvoľnením sekundárneho amínu vzorca I ($R^1=H$). Uvedená zlúčenina sa môže konvertovať na terciárny amín, pomocou alkylačných metód, ktoré sú v danej oblasti dobre známe. Ďalšími vhodnými chrániacimi skupinami, ktoré sú opísané v organickej chemickej literatúre, je napríklad, alylkarbamátová alebo 4-metoxybenzyllová skupina.

Pre odborníka skúseného v danej oblasti techniky sú taktiež zrejme mnohé interkonverzie R^2 a R^3 skupín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravené týmto spôsobom sú racemické. Ako je dobre známe v danej oblasti, štiepenie dvoch enantiomérov sa môže vhodne dosiahnuť pomocou metód klasickej kryštalizácie s použitím chirálnej kyseliny, ako je kyselina L- alebo D-ditoluoylvínna alebo kyselina (+) alebo (-)-1-kamforsulfónová, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je acetón, voda, alkohol, etylacetát alebo ich zmesi. Ďalším spôsobom na dosiahnutie rovnakého cieľa je separovanie enantiomérov pomocou chromatografie na chirálnej kolóne, ako je Chiralcel OD alebo Kromasil TBB, ktoré sú komerčne dostupné. Ďalšími dobre známymi spôsobmi získania čistých enantiomérov je príprava derivátu racemického medziproduktu, napríklad amidu sekundárneho amínu, s enantiomérne čistou kyselinou a potom separácia takto vytvorených diastereoizomérov pomocou kryštalizácie alebo chromatografie.

Lekárske použitie

Predložený vynález sa ďalej týka zlúčenín vzorca I na použitie pri liečení, predovšetkým na použitie pri liečení bolesti. Vynález taktiež poskytuje použitie zlúčeniny vzorca I na výrobu liečiva na liečenie bolesti.

Nové zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú využiteľné pri liečení, predovšetkým pri liečení a/alebo profylaxii bolesti rozmanitého pôvodu a príčiny a vrátane akútnych ako aj chronických stavov bolesti. Príkladmi je bolesť spôsobená poškodením tkaniva chemikáliou, mechanicky, ožiarení, teplom, infekciami alebo zápalom alebo rakovinou, postoperačná bolesť, bolesti hlavy a migréna, rozličné artritické a zápalové stavy, ako je osteoartrída a reumatoidná artrída, myofasciálna bolesť a bolesť chrbta (low back pain).

Taktiež neuropatické stavy centrálného alebo periférneho pôvodu sa môžu liečiť alebo predchádzať s použitím zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Príkladmi takýchto stavov bolesti sú bolesť trojklaného nervu, postherpetická neuralgia (PHN), diabetická mono-/poly-neuropatia, nervová trauma, poranenie miechy, stavy po mŕtvici, skleróza multiplex a Parkinsonova choroba. Ďalšie stavy bolesti viscerálneho pôvodu, ako sú stavy spôsobené vredmi, dysmenoreou, endometriózou, IBS, dyspepsiou a podobne, sa taktiež môžu liečiť alebo im predchádzať s použitím zlúčenín podľa vynálezu. Zlúčeniny podľa vynálezu sú využiteľné ako terapeutické činidlá pri chorobných stavoch s neprimeranou neuronálnou aktivitou alebo pri neuroprotekcii, napríklad ako antikonvulzívne činidlá pri epilepsii, pri liečení svrbenia, pískania (v ušiach), Parkinsonovej choroby, roztrúsenej sklerózy, amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS), Alzheimerovej choroby, mŕtvice, cerebrálnej ischémie, traumatického poranenia mozgu, Huntingdonovej chorey, schizofrénie, obsedantno-kompulzívnych ochorení (OCD), neurologických deficitov spojených s AIDS, porúch spánku (vrátane porúch denného rytmu, insomnie a narkolepsie), mimovoľných záškľboch (napríklad Touretteov syndróm) and svalovej rigidity (spasticity).

Prvoradým cieľom tohto vynálezu je použitie zlúčenín vzorca I pri orálnom liečení neuropatických stavov alebo centrálnych stavov bolesti.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa teda môžu použiť na liečenie účinkov spojených s abstinenčnými príznakmi pri látkach spôsobujúcich závislosť, ako je kokain, nikotín, alkohol a benzodiazepíny.

V ďalšom sa predložený vynález týka použitia zlúčeniny vzorca I, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, ako terapeutického činidla, predovšetkým na liečenie a/alebo profylaxiu úzkosti, mánie, depresie, panických záchvatov a/alebo agresie.

Typická denná dávka účinnej látky variuje v širokom rozsahu a bude závisieť od rozličných faktorov, ako sú napríklad individuálne požiadavky každého pacienta, spôsob podávania a ochorenie. Vo všeobecnosti sa dávka bude pohybovať v rozsahu od 0,1 do 1 000 mg účinnej látky na deň.

Farmaceutické prípravky

Predložený vynález sa ešte ďalej týka farmaceutických kompozícií obsahujúcich ako účinnú zložku najmenej jednu zlúčeninu podľa predloženého vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

Na klinické použitie sa zlúčeniny podľa vynálezu formulujú na farmaceutické prípravky na orálny, intravenózný, subkutánný, tracheálny, bronchiálny, intranazálny, pulmonálny, transdermálny, bukálny, rektálny, parenterálny alebo iný spôsob podávania. Farmaceutický prípravok obsahuje zlúčeninu podľa vynálezu v kombinácii s jednou alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými zložkami. Nosič môže byť vo forme pevného, polopevného alebo kvapalného riedidla alebo kapsule. Tieto farmaceutické prípravky sú ďalším predmetom vynálezu. Zvyčajné množstvo účinných zlúčenín je v rozsahu 0,1 až 95 % hmotnostných prípravku.

Pri príprave farmaceutických prípravkov obsahujúcich zlúčeninu podľa predloženého vynálezu sa zvolená zlúčenina môže zmiešať s pevnými, práškovými zložkami, ako je laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, škrob, amylopektín, deriváty celulózy, želatína alebo ďalšie vhodné zložky, ako aj s dezintegračnými činidlami a mastiacimi činidlami, ako je stearát horečnatý, stearát vápenatý, stearylfumarát sodný a polyetylén glykolové vosky. Zmes sa môže potom spracovať na granule alebo lisovať na tablety.

Mäkké želatínové kapsule sa môžu pripraviť ako kapsule obsahujúce zmes účinnej zlúčeniny alebo zlúčenín podľa vynálezu, rastlinného oleja, tuku alebo iných vhodných pomocných látok pre mäkké želatínové kapsule. Tvrdé želatínové kapsule môžu obsahovať granule účinnej zlúčeniny. Tvrdé želatínové kapsule môžu taktiež obsahovať aktívnu zlúčeninu v kombinácii s pevnými, práškovými zložkami, ako je laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, zemiakový škrob, kukuričný škrob, amylopektín, deriváty celulózy alebo želatína.

Dávkové jednotky na rektálne podávanie sa môžu pripraviť (i) vo forme čípkov, ktoré obsahujú účinnú látku zmiešanú s neutrálnou tukovou zásadou; (ii) vo forme želatínových rektálnych kapsúl, ktoré obsahujú účinnú látku v zmesi s rastlinným olejom, parafínovým olejom alebo ďalšími vhodnými pomocnými látkami pre želatínové rektálne kapsule; (iii) vo forme hotových mikro-črevných nálevov; alebo (iv) vo forme suchých prípravkov mikro-črevných nálevov, ktoré sa bezprostredne pred podávaním majú rekonštituovať vo vhodnom rozpúšťadle.

Kvapalné prípravky sa môžu pripraviť vo forme sirupov alebo suspenzií, napríklad roztokov alebo suspenzií obsahujúcich účinnú zložku a zvyšok, ktorý pozostáva napríklad z cukru alebo cukorných alkoholov a zmesi etanolu, vody, glycerolu, propylénglykolu a polyetylénglykolu. Ak je to potrebné, takéto kvapalné prípravky môžu obsahovať farbivá, chuťové a aromatické prísady, konzervačné látky, sacharín a karboxymetylcelulózu alebo ďalšie zahusťovacie činidlá. Kvapalné prípravky sa môžu tiež pripraviť vo forme suchého prášku, ktorý sa bezprostredne pred použitím bude rekonštituovať s vhodným rozpúšťadlom.

Roztoky na parenterálne podávanie sa môžu pripraviť ako roztok zlúčeniny podľa vynálezu vo farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle. Tieto roztoky môžu tiež obsahovať stabilizačné zložky, konzervačné činidlá a/alebo pufrovacie zložky. Roztoky na parenterálne podávanie sa môžu taktiež pripraviť vo forme suchého prípravku, ktorý sa bezprostredne pred použitím bude rekonštituovať s vhodným rozpúšťadlom.

Typická denná dávka účinnej látky varíruje v širokom rozsahu a bude závisieť na rozličných faktoroch, ako sú napríklad individuálne požiadavky každého

pacienta, spôsobu podávania a ochorenia. Vo všeobecnosti budú orálne a parenterálne dávky v rozsahu od 0,1 do 1 000 mg účinnej látky na deň.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež používať v prípravkoch spolu alebo v kombinácii na simultánne, oddelené alebo následné použitie, s ďalšími účinnými látkami, ako sú

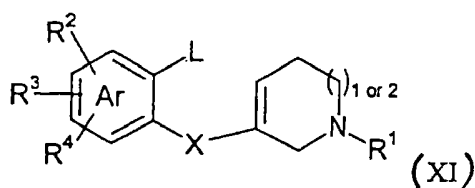
- a) opioidné analgetiká, napríklad morfín, ketobemidon alebo fentanyl,
- b) analgetiká triedy NSAID, napríklad ibuprofén, selecoxib alebo acetylsalicylová kyselina,
- c) aminokyseliny, ako je gabapentin alebo pregabalin,
- d) analgetické pomocné látky, ako je amitriptylin alebo mexiletin,
- e) antagonisty NMDA, napríklad ketamin alebo dextrometorfan,
- f) blokačné činidlá sodíkových kanálikov, napríklad lidokaín,
- g) antikonvulzívne činidlá, napríklad karbamazepin alebo lamotrigin,
- h) kannabinoïdné činidlá,

Medziprodukty

Predložený vynález sa ešte ďalej týka nových medziproduktových zlúčenín, ktoré sa používajú pri syntéze zlúčenín podľa vynálezu.

Vynález teda zahŕňa

- (a) zlúčeninu vzorca XI



kde Ar, R² až R⁴ a X majú významy definované vo vzorci I, L znamená bromid, jodid, alebo triflát a R¹ môže tiež znamenať dusíkovú chrániacu skupinu, ako je alkoxykarbonylová alebo benzylová skupina, z ktorých je predovšetkým výhodný *terc*-butoxykarbonyl a X, ak obsahuje atóm dusíka, môže byť prípadne substituovaný s *terc*-butoxykarbonylovou skupinou.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všetky chemikálie a reakčné činidlá sa použili od dodávateľov. ¹³C a ¹H spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) sa zaznamenali na spektrometre Varian Unity 400 (400 MHz). Silikagelová chromatografia (SGC) sa uskutočnila na silikagéle 60 (230 – 400 mesh). Hmotnostná spektrometria (MS) sa uskutočnila spôsobom pozitívneho termického rozprašovania (positive thermospray, TSP+), chemickej ionizácie (CI) alebo dopadov elektrónov (electron impact, EI).

Ďalšie skratky: Boc, *terc*-butyloxykarbonyl; DCM, dichlórmetán; EtOAc, etylacetát.

Príklad 1

5-Fluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Krok A

terc-Butylester kyseliny 3-(2-bróm-4-fluórfenylkarbamoyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridín-1-karboxylovej.

2-Bróm-4-fluóranilín (2,53 g, 13,3 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (30 ml) pod atmosférou N₂ a pridalo sa trimetylalumínium (2,0 M v hexánoch, 8 ml). Roztok sa miešal počas 15 minút, a potom sa pridala roztok 1-*terc*-butylesteru 3-metylesteru kyseliny 5,6-dihydro-2H-pyridín-1,3-dikarboxylovej (3,67 g, 13,3 mmol) v DCM (20 ml). Zmes sa refluxovala cez noc a potom sa opatrne pridala nasýtený NaHCO₃ a následne DCM. Vodná fáza sa extrahovala s DCM. Surový produkt sa prečistil pomocou chromatografie na silikagéli s použitím gradientu toluénu k acetonitrilu, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (4,55 g) vo výťažku 86 %, vo forme žltého oleja. R_f 0,54. (toluén/acetonitril 3 : 1). MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M+NH₄]⁺: 416, 418, pozorované: 416, 418.

Krok B

tert-Butylester kyseliny 3-[(2-bróm-4-fluórfenyl)-(*tert*-butoxykarbonyl)-karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej

Produkt z kroku A (3,51 g) sa rozpustil v suchom acetonitrile pod atmosférou N₂. Pridali sa 4-dimetylaminopyridín (120 mg, 0,98 mmol) a di-*tert*-butylester dikarboxylovej kyseliny (2,08 g, 9,53 mmol). Po pokračovaní reakcie cez nos sa acetonitril odstripoval a zvyšok sa rozpustil v dietylétere (200 ml). Éterová fáza sa extrahovala s 0,2 M vodného roztoku kyseliny citrónovej (3 x 50 ml) a potom s nasýteným NaHCO₃ (3 x 50 ml). Produkt sa prečistil pomocou chromatografie na silikagéle s použitím gradientu toluénu ku acetonitrilu, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 91 %, vo forme žltého oleja. MS (TSP+) m/z pozorované: 516, 518 (20 %).

Krok C

Di-*tert*-butylester kyseliny 5-fluór-2-oxospiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-1,1'-dikarboxylovej

Amid z kroku B (994 mg, 1,99 mmol) sa rozpustil v acetonitrile (20 ml) pod atmosférou N₂. Pridali sa trifenylfosfín (133 mg, 0,51 mmol), trietylamín (0,42 ml, 3 mmol) a octan paladnatý (50 mg, 0,22 mmol). Zmes sa refluxovala počas 5 dní pod atmosférou N₂. Surový produkt sa prečistil pomocou chromatografie na silikagéle a eluoval sa s gradientom toluénu ku acetonitrilu, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (604 mg) vo výťažku 73 %, vo forme žltého oleja. R_f 0,58 (toluén/acetonitril 3 : 1). MS (CI, NH₃) m/z 436.

Krok D

tert-Butylester kyseliny 5-fluór-2-oxospiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin)]-1'-karboxylovej.

Zlúčenina z kroku A (1,00 g, 2,50 mmol) sa cyklizovala na zlúčeninu uvedenú v názve (382 mg) vo výťažku 48 %, pričom sa použil rovnaký postup ako je opísaný v kroku C. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 319.

Krok E

Di-*tert*-butylester kyseliny 5-fluór-2-oxospiro[indolin-3,3'-piperidin]-1,1'-dikarboxylovej

Produkt z kroku C (590 mg, 1,41 mmol) sa hydrogenoval v absolútnom etanole (20 ml) s použitím PtO₂ a H₂ (3,5 atm) počas 2 dní. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez 00H-filtračný papier a rozpúšťadlo sa odparilo, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (563 mg) vo výťažku 95 %. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-BOC+H]⁺: 321, pozorované: 321.

Krok F

tert-Butylester kyseliny 5-fluór-2-oxospiro[indolin-3,3'-piperidin]-1'-karboxylovej

Produkt z kroku D (344 mg, 1,08 mmol) sa transformoval na zlúčeninu uvedenú v názve (295 mg), pričom sa použil rovnaký postup ako je opísaný kroku E. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 321.

Krok G

5-Fluórspirop[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Produkt z kroku E (563 mg, 1,34 mmol) sa rozpustil v metanole (10 ml) a nechal sa reagovať s HCl (2,5 M éterového roztoku, 5 ml). Rozpúšťadlá sa odstripovali, pričom sa získal produkt (341 mg) vo výťažku 99 %, vo forme bielej pevnej látky. Rovnaký postup sa tiež použil pre produkt z kroku F. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-Cl]⁺: 221, pozorované: 221.

Príklad 2

5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Amín z príkladu 1 sa alkyloval s použitím postupu 1, metóda A. Surový produkt sa prečistil pomocou chromatografie na silikagéle s použitím gradienta toluénu ku zmesi acetonitril/trietylamin 100 : 5, pričom sa získal amín vo výťažku 64 %. ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 182,3, 158,5 (d, J 236 Hz), 136,4, 135,9, 114,4 (d, J 26 Hz), 113,4 (d, J 25 Hz), 109,8, 54,8, 53,9, 49,2, 48,9, 32,0, 21,7, 18,0, 17,6. Tento sa

konvertoval na zlúčeninu uvedenú v názve s HCl v étere. MS (TSP+) m/z vypočítané pre $[M-Cl]^+$: 263, pozorované: 263.

Príklad 3

(R)-5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

5-Fluór-1'-izopropyl-spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón (215 mg) z príkladu 2 sa chromatografoval na kolóne Kromasil TBB eluovaním so zmesou hexán/1-propanol/1-butanol v pomere 99 : 0,5 : 0,5. Čistý stereoizomér (72 mg) sa zachytil ako prvý eluovaný pik vo výťažku 67 % a enantiomérom nadbytku 97 %. $[\alpha]_{589}^{22} - 1,18^\circ$, $[\alpha]_{365}^{22} - 1,10^\circ$; (c 1,01, CHCl₃). Tento sa konvertoval na zlúčeninu uvedenú v názve. $[\alpha]_{589}^{22} - 6,93^\circ$ (c 1,01, MeOH).

Príklad 4

(S)-5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

62 mg sa zachytilo z príkladu 3 ako druhý enantiomér vo výťažku 58 % a enantiomérom nadbytku 99 %. $[\alpha]_{589}^{22} - 1,05^\circ$, $[\alpha]_{365}^{22} - 9,32^\circ$; (c 1,03, CHCl₃). Tento sa konvertoval na hydrochlorid. $[\alpha]_{589}^{22} + 6,22^\circ$ (c 1,03, MeOH).

Príklad 5

5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón acetát

Krok A

1-Benzyl-N-(2-bróm-4,6-difluórfenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-karboxamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-bróm-4,6-difluóranilínu a metylesteru kyseliny 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-karboxylovej, ako je opísané v príklade 1. R_f 0,53 (toluén/acetonitril/trietylamin 10 : 10 : 1).

Krok B

5,7-Difluór-1'-benzylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón

Produkt z kroku A sa cyklizoval, ako je opísané v príklade 1.

Krok C

5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón acetát

Produkt z kroku B sa hydrogenoval v ľadovej kyseline octovej (20 ml) s použitím 10 % Pd/C a H₂ (3,5 atm) počas 24 hodín. Zlúčenina uvedená v názve sa získala vo výťažku 86 %, vo forme kryštalickej pevnej látky. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-AcO]⁺: 239, pozorované: 239.

Príklad 6

5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Amín z predchádzajúceho príkladu sa alkyloval, ako je opísané v príklade 2, pričom sa získal voľný amín zlúčeniny uvedenej v názve vo výťažku 58 %, vo forme bielej pevnej látky. ¹³C-NMR (CDCl₃) 180,3, 157,9 (d, J 240 Hz), 146,0 (d, J 244 Hz), 137,8, 123,2 (d, J 11 Hz), 110,3 (d, J 25 Hz), 102,6 (dd, J 21, 21 Hz), 54,9, 53,9, 49,4, 48,7, 32,1, 21,6, 18,1, 17,6. Tento sa konvertoval na hydrochlorid. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-Cl]⁺: 281, pozorované: 281.

Príklad 7

(S)-5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Krok A

Chromatografia

5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón (231 mg) z predchádzajúceho príkladu sa chromatografoval na kolóne Kromasil TBB eluovaním so zmesou hexán/1-propanol/1-butanol v pomere 98 : 1 : 1. (R)-5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón (94 mg) sa zachytil ako prvý enantiomér vo výťažku 81 % a v enantiomérom nadbytku 97,6 %. -0,30° (c 1,00, CHCl₃). (S)-5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón sa zachytil ako druhý pik (92 mg) vo výťažku 80 % a enantiomérom nadbytku 98,4 %, +0,12° (c 1,00, CHCl₃).

Krok B

(S)-5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

(S)-enantiomér z kroku A sa konvertoval na hydrochlorid, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo forme bielej pevnej látky, 6,20 ° (c 1,00, MeOH).

Príklad 8

1',5-Dimetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-bróm-4-metylanilínu a hydrobromidu arecholínu, ako je opísané v príklade 1. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-Cl]⁺: 231, pozorované: 231.

Príklad 9

5-Metyl-1'-izopropyl-spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa získala z 2-bróm-4 metylanilínu a metylesteru kyseliny N-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-karboxylovej, ako je opísané v príklade 1. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-Cl]⁺: 259, pozorované: 259.

Príklad 10

6-Metyl-1'-izopropyl-spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa získala ako je opísané v príklade 9, pričom východiskovou zlúčeninou bol 2-jód-5-metylanilín. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M-Cl]⁺: 259, pozorované: 259.

Príklad 11

6-Trifluórmetyl-1'-izopropyl-spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa získala ako je opísané v príklade 9, pričom východiskovou zlúčeninou bol 3-amino-4-bróm-benzotrifluorid. MS (TSP+) m/z vypočítané pre [M+H]⁺: 439, 441, pozorované: 439, 441.

Príklad 12

4-Metylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa získala ako je opísané v príklade 9, pričom východiskovou zlúčeninou bol 2-bróm-3-metylanilín. $[M]^+$: 217, pozorované: 217. Táto sa konvertovala na hydrochlorid.

Príklad 13

4-Metyl-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina z predchádzajúceho príkladu sa alkylovala na zlúčeninu uvedenú v názve s použitím postupu 1, metóda. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 181,4, 141,0, 134,6, 130,4, 127,9, 125,2, 107,5, 61,0, 56,2, 54,1, 53,7, 48,6, 28,3, 21,2, 19,9, 19,5, 11,9.

Príklad 14

4-Metyl-1'-propylspiro(indolin-3,3'-piperidin)-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina z príkladu 12 sa alkylovala na zlúčeninu uvedenú v názve. $^{13}\text{C-NMR}$ zásady (CDCl_3): δ 181,5, 141,1, 134,7, 130,8, 127,8, 125,2, 107,5, 54,6, 50,9, 49,7, 28,6, 21,6, 19,8, 19,3, 15,9. MS (TSP+) m/z vypočítané pre $[M-\text{Cl}]^+$: 259, pozorované: 259.

Príklad 15

(S)-(+)-4-Methylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila separáciou N-bocylovanej zlúčeniny z príkladu 12 na kolóne Kirasil TBB a odstránením Boc skupiny zo zachyteného produktu v 1 M HCl v metanole. $[M-\text{Cl}]^+$: 217, pozorované: 217.

Príklad 16

(S)-(+)-4-Metyl-1'-propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina z predchádzajúceho príkladu sa alkylovala na zlúčeninu uvedenú v názve s použitím postupu 1, metóda B.

Príklad 17

7-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z 2-bróm-6-fluóranilínu podľa krokov opísaných v príklade 16, avšak s odstránením chrániacej skupiny z dibocylovaného nenasýteného medziproduktu. $[M-Cl]^+$: 219, pozorované: 219.

Príklad 18

(S)-(+)-7-Fluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila separáciou N-bocylovaného prekursora na kolóne Kirasil TBB a odstránením Boc skupiny zo zachyteného produktu v 1 M HCl v metanole. $[M-Cl]^+$: 219, pozorované: 219.

Príklad 19

Spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Krok A

tert-Butylester 5-(2-brómfenylkarbamoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-karboxylovej kyseliny

2-Brómnilín sa amidoval na zlúčeninu uvedenú v názve, ako je opísané v príklade 1. MS (TSP+) m/z vypočítané pre $[M+NH_4]^+$: 398, 400, pozorované: 398, 400.

Krok B

tert-Butylester kyseliny 3-[(2-brómfenyl)-(tert-butoxykarbonyl)karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej

Zlúčenina z kroku A sa bocylovala na zlúčeninu uvedenú v názve rozpustením v DCM a pridal sa di-*tert*-butyldikarbonát (1,2 ekv.), trietylamín (1,2 ekv.) a dimetylamínopyridín (0,07 ekv). MS (TSP+) m/z vypočítané pre $[M+NH_4]^+$: 498, 500, pozorované: 498, 500.

Krok C

Di-*tert*-butylester kyseliny 2-oxospiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-1,1'-dikarboxylovej

Získal sa postupom podľa príkladu 1, krok C.

Krok D

Di-*tert*-butylester kyseliny 2-oxospiro[indolin-3,3'-piperidin]-1,1'-dikarboxylovej

Získal sa postupom podľa príkladu 1, krok D.

Krok E

Spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku sa zbavila chrániacej skupiny rozpustením v 1 M HCl v metanole a miešaním počas jednej hodiny. Odparením rozpúšťadiel sa získala zlúčenina uvedená v názve. ¹³C-NMR (d₄-MeOH): 180,6, 140,5, 129,5, 129,2, 122,8, 122,7, 110,5, 47,4, 43,7, 30,0, 23,5, 17,4 ppm.

Príklad 20

1'-Etylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a acetaldehydom (5 ekvivalentov). Výťažok: 45 mg (26 %). ¹³C NMR HCl-soli (CD₃OD): δ 9,6, 19,8, 31,3, 46,3, 54,2, 54,3, 55,1, 111,5, 123,9, 124,4, 130,4, 131,3, 142,6, 182,3.

Príklad 21

1'-Propyl-spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a propionaldehydom (5 ekvivalentov). Výťažok: 65 %.

Príklad 22

1'-Izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom ad acetónom (5 ekvivalentov). Výťažok: 75 %. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 17,6, 17,7, 21,7, 32,1, 48,6, 48,8, 54,0, 54,8, 109,6, 121,6, 126,2, 127,2, 134,8, 140,1, 182,4; MS (CI, CH_4): m/z (rel. int.) 245 (M^+ , 100).

Príklad 23

1'-Alylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda B, reakciou spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu s alylbromidom (1,1 ekvivalentov). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21,2, 31,3, 48,4, 53,3, 58,1, 61,6, 109,5, 117,2, 121,6, 125,7, 127,4, 134,3, 135,1, 140,0, 181,6; MS (CI, CH_4): m/z (rel. int.) 243 (M^+ , 100).

Príklad 24

1'-Cyklopropylmetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu s 3 ekvivalentmi cyklopropánkarboxaldehydu. Výťažok: 90 %. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 3,8, 4,0, 8,3, 21,4, 31,8, 48,6, 53,3, 58,4, 63,6, 109,7, 121,7, 126,1, 127,4, 134,7, 140,0, 182,2; MS (CI, CH_4): m/z (rel. int.) 257 (M^+ , 100).

Príklad 25

1'-Butylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu E 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a butyraldehydom (10 ekv.). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14,1, 20,6, 21,7, 29,1, 32,0, 49,0, 53,8, 58,5, 58,9, 109,9, 121,9, 126,4, 127,6, 134,9, 140,2, 182,4; MS (TSP): m/z (rel. int.) 260/259 (M^+ , 25/100).

Príklad 26

1'-s-Butylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a 2-butanónom (3 ekvivalenty). Výťažok: 46 %. ^{13}C NMR

(CDCl₃): δ 11,5, 11,6, 13,3, 13,3, 21,7, 21,9, 26,4, 26,5, 32,1, 32,1, 46,1, 48,6, 49,0, 50,9, 52,4, 56,6, 61,2, 62,5, 109,6, 121,5, 121,6, 126,4, 126,5, 127,2, 134,7, 134,9, 140,1, 140,1, 182,4, 182,5; MS (CI, CH₄): m/z (rel. int.) 259 (M+1, 100).

Príklad 27

1'-Izobutylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a izobutylaldehydom (3 ekvivalenty). Prečistenie na SiO₂, dvakrát (elučné činidlo: DCM/MeOH). Výťažok: 88 mg. ¹³C NMR (CD₃OD): δ 21,2, 21,3, 22,7, 26,7, 32,9, 50,2, 55,4, 60,4, 68,3, 110,6, 122,6, 127,4, 128,6, 136,0, 141,8, 183,0; MS (CI, CH₄): m/z (rel. int.) 259 (M+1, 100).

Príklad 28

1'-Cyklobutylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda A, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a cyklobutanómom (5 ekvivalentov). ¹³C NMR HCl-solí (CD₃OD): δ 14,4, 19,4, 26,1, 26,9, 31,2, 46,1, 50,4, 53,9, 61,6, 111,5, 123,9, 124,6, 130,4, 131,3, 142,6, 182,2; MS (CI, CH₄): m/z (rel. int.) 257 (M+1, 100).

Príklad 29

1'-Metoxyetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda B, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom a 2-chlóretylmetyléterom (1,2 ekvivalenty) a jodidom draselným (katalytické množstvo). EtOAc sa použil na extrakciu. Výťažok: 74 %. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21,8, 31,8, 48,8, 54,2, 58,0, 58,8, 59,2, 70,8, 109,8, 122,0, 126,4, 127,6, 134,8, 140,2, 182,0. Pripravila sa HCl-soľ. MS (TSP): m/z (rel. int.) 262/261 (M⁺, 16/100).

Príklad 30

1'-Metyltioetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda B, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom, 2-chlóretylmetylsulfidom (1,2 ekvivalenty) a jodidom draselným (katalytické množstvo). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 15,9, 21,7, 31,8, 31,9, 48,9, 53,3, 58,0, 58,8, 109,8, 122,1, 126,6, 127,7, 134,6, 140,2, 181,9. Pripravila sa HCl-soľ. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 278/277 (M^+ , 16/100).

Príklad 31

1'-Metoxypropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda B, reakciou so spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónom, 3-chlórpropylmetyléterom (1,2 ekvivalenty) a jodidom draselným (katalytické množstvo). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21,8, 27,3, 32,0, 48,8, 53,8, 55,4, 58,8, 58,9, 71,1, 109,6, 122,0, 126,6, 127,7, 134,8, 140,0, 181,4. Pripravila sa HCl-soľ. MS (TSP): m/z (rel. int.) 276/275 (M^+ , 15/100).

Príklad 32

(S)-1'-(3-Fluórpropyl)spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Racemická zlúčenina sa pripravila podľa postupu 1, metóda B, reakciou spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu s 1-bróm-3-fluórpropánom (1,0 ekvivalent). Na extrakciu sa použil EtOAc. Výťažok: 69 %. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21,8, 28,0 (d, $J_{\text{F}} = 20$ Hz), 31,8, 48,9, 53,9, 54,3 (d, $J_{\text{F}} = 5$ Hz), 58,7, 81,7, 83,3, 110,0, 122,0, 126,2, 127,7, 134,7, 140,3, 182,1. Racemát sa separoval na kolóne Kirasil TBB a pripravila sa HCl-soľ.

Príklad 33

(S)-(+)-1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

1'-Propyl-1H-spiro[indole-3,3'-piperidin]-2-ón (2,9 g, 11,9 mmol) a kyselina di-*p*-toluoyl-L-vínna (4,6 g, 11,9 mmol) sa rozpustili v etanole (50 ml) pri teplote 40 až 50 °C. Pri tej istej teplote sa pridala voda v malých podieloch (celkovo 50 ml), pričom sa získal číry roztok, ktorý sa pomaly ochladil na teplotu 5 °C. Kryštály (3,53 g) sa zachytili nasledujúci deň. Druhá kryštalizácia sa uskutočnila podobným spôsobom s použitím rovnakého objemu rozpúšťadiel, pričom sa získal čistý (S)-1'-

propylspiro-[indole-3,3'-piperidinium]-2-ón di-*p*-toluoyl-L-vínanu (3,2 g), ktorý sa konvertoval na zodpovedajúci amín spracovaním s nadbytkom vodného hydrogenuhličitanu sodného. Amín sa extrahoval do etylacetátu, extrakty sa vysušili nad síranom sodným a zahustili sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v acetonitrile a spracoval sa 1,5-násobným molárnym nadbytkom kyseliny chlorovodíkovej. Odstránenie prchavých podielov vo vákuu a spoločné odparenie s acetonitrilom poskytlo (S)-1'-propylspiro[indol-3,3'-piperidinium]-2-ón hydrochlorid (1,13 g, 78 %), $[\alpha]_D^{20} +91,9^\circ$ (c 1,00, H₂O). absolútna konfigurácia sa stanovila pomocou röntgenovej kryštalografie di-*p*-toluoyl-L-vínanu.

Príklad 34

(R)-(-)-1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Matečný lúh z prvej kryštalizácie v predchádzajúcom príklade, pozostávajúci prevažne z ďalších diastereoizomérnych solí, sa spracoval s NaHCO₃/etylacetátom, pričom sa získal ľavotočivý amín. Tento sa spracoval s 1 molárnym ekvivalentom kyseliny di-*p*-toluoyl-D-vínnej a soľ sa kryštalizovala z 50 % vodného etanolu. Podobné ďalšie spracovanie ako v príklade 27 poskytlo (R)-1'-propylspiro[indol-3,3'-piperidinium]-2-ón hydrochlorid (1,09 g, 75 %), $[\alpha]_D^{20} -91^\circ$ (c 1,00, H₂O).

Príklad 35

Spiro[indolin-3,3'-perhydroazepin]-2-ón

Krok A

N-Benzyl-4-(3-indoly)-butanamín

Hydrid hlinito-lítny (4,8 g) sa pridal k roztoku N-benzyl-3-indolbutánamidu (18,73 g) v suchom THF (200 ml) pod atmosférou dusíka a pri teplote 0 °C. Po miešaní pod refluxom počas 15 hodín a spracovaní s hydroxidom sodným sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo forme bledožltých kryštálov (16,4 g).

Krok B

3-(4-(Benzylamino)-butyl)-indolin-2-ón

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (90 ml) sa pridala k roztoku zlúčeniny z predchádzajúceho kroku v DMSO (38 ml) a MeOH (8 ml). Po miešaní počas 30 minút pri teplote 0 °C a 30 minút pri laboratórnej teplote sa zmes vyliala na ľad a následne sa extrakčne spracovala. Zlúčenina uvedená v názve sa získala vo forme surového oranžového oleja (16,2 g).

Krok C

1'-Benzylspiro[indolin-3,3'-perhydroazepin]-2-ón

Roztok zlúčeniny z predchádzajúceho kroku (15,5 g) sa cyklizoval pomocou Mannichovej reakcie podľa postupu opísaného v J. Med. Chem. 1976, 19, 892. Odparením, extrakčným spracovaním a prečistením na oxide kremičitom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo forme žltého oleja (2,4 g).

Krok D

Spiro[indolin-3,3'-perhydroazepin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku sa hydrogenovala v kyseline octovej nad 10 % Pd/C pri tlaku 40 psi H₂ počas 48 hodín. Odparením a extrakčným spracovaním sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo forme žltej pevnej látky (1,51 g). MS (TSP+) m/z: 217 (M+H⁺, 100), ktorá sa konvertovala na zlúčeninu uvedenú v názve.

Príklad 36

1'-Propylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Krok A

tert-Butylester kyseliny 3-[(2-bróm-3-pyridyl)karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej

2-Bróm-3-pyridinamín (3,0 g, 17,3 mmol) a 1-*tert*-butylester 3-metylester kyseliny 1,2,5,6-tetrahydro-1,3-pyridíndikarboxylovej (5,05 g, 20,8 mmol) sa rozpustili v DCM (80 ml). K roztoku sa pri teplote 0 °C pomaly pridal

trimethylaluminium (26 mmol, 2 M roztok). Zmes sa refluxovala cez noc. Spracovanie a prečistenie na silikagéle s použitím 60 % etylacetátu v heptáne ako elučného činidla poskytlo 5,65 g (85 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok B

tert-Butylester kyseliny 3-[N-(2-bróm-3-pyridyl)-N-(*tert*-butoxykarbonyl)karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej

Zlúčenina z kroku A sa rozpustila v DCM a pridal sa di-*tert*-butyldikarbonát (3,85 g, 17,6 mmol) a následne sa pridali trietylamín (2,51 ml, 18,0 mmol) a dimethylaminopyridín (0,17 g, 1,4 mmol). Po miešaní zmesi počas jednej hodiny pri laboratórnej teplote sa pridal metanol a prchavé podiely sa odstránili vo vákuu. Prečistenie produktu na kolóne naplnenej so silikagélom s použitím 40 % etylacetátu v heptáne ako elučného činidla poskytlo 6,74 g, (95 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok C

Di-*tert*-butylester 2-oxo-1,1'-spiro[4-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-1,1'-dikarboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku B sa rozpustila v acetonitrile (80 ml), pridal sa octan paladnatý (0,37 g, 1,67 mmol) a trifenyfosfín (1,0 g, 3,8 mmol) a napokon sa pridal trietylamín (2,9 ml, 20,8 mmol). Zmes sa refluxovala pod dusíkom počas 2,5 hodín. Spracovanie poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve (4,13 g, 74 %).

Krok D

Di-*tert*-butylester 2-oxo-1,1'-spiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-1,1'-dikarboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku C sa hydrogenovala v metanole nad 10 % Pd/C pri tlaku 50 psi H₂ počas 3 hodín. Prečistenie na kolóne naplnenej so silikagélom s použitím 60 % etylacetátu v heptáne ako elučného činidla poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve (82 %).

Krok E

1'-Propylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina z kroku D sa zbavila chrániacej skupiny pomocou zmesi 36 % kyseliny chlorovodíkovej, metanolu a dioxánu (1 : 1 : 5 objemových percent) pri laboratórnej teplote počas 10 hodín. Prchavé podiely sa odstránili a surový spiro[4-aza-indol-3,3'-piperidin]-2-ón sa alkyloval podľa postupu 1, metóda A. Produkt sa prečistil na kolóne so silikagélom s použitím 10 až 20 % metanolu v etylacetáte ako elučného činidla, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (57 %). ^{13}C NMR, δ ppm: 12,9, 20,6, 22,0, 31,0, 49,0, 55,2, 58,1, 62,0, 117,3, 123,4, 136,6, 143,6, 155,4, 181,7.

Príklad 37

1'-Butylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu opísaného v príklade 29 s použitím butanal. ^{13}C NMR, δ ppm: 15,1, 21,8, 22,0, 29,6, 31,0, 49,0, 55,3, 58,2, 60,0, 117,2, 123,4, 136,6, 143,7, 155,4, 181,7.

Príklad 38

1'-s-Butylspiro[4-aza-indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa príkladu 30 s použitím sec-butanal. ^{13}C NMR, δ ppm: 21,6, 21,9, 22,0, 26,3, 30,9, 49,1, 55,8, 58,4, 67,8, 117,2, 123,4, 136,5; 143,6, 155,4, 181,7.

Príklad 39

1'-Propyl-5-chlórsipro[7-aza-indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Krok A

3-Bróm-5-chlór-2-pyridinamín

Ku 5-chlór-2-pyridinamínu (3 g, 23,3 mmol) rozpustenému v kyseline octovej (40 ml) sa po kvapkách pri teplote 10 °C pridal roztok brómu (1,29 ml, 25 mmol)

v kyseline octovej. Zmes sa miešala počas 2 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa zahustila. Spracovanie a prečistenie na kolóne naplnenej so silikagélom s použitím 40 % etylacetátu v heptáne ako elučného činidla poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve vo forme bezfarebného prášku (3,58 g, 74 %).

Krok B

tert-Butylester 3-[N-(3-bróm-5-chlór-2-pyridyl)-N-(*tert*-butoxykarbonyl)karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku A sa nechala reagovať podobným spôsobom ako je opísané v príklade 29, kroky A a B, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve v dobrom výťažku.

Krok C

Di-*tert*-butylester kyseliny 5-chlór-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-piperidín]-1,1'-dikarboxylovej

Predchádzajúci amid sa cyklizoval ako je opísané v príklade 29, krok C a výsledný produkt sa hydrogenoval v metanole pri 50 psi H₂ nad 10 % Pd/C počas 20 hodín, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, po chromatografickej separácii na silikagéle. Získala sa tiež dechlórovaná zlúčenina vo výťažku 40 %.

Krok D

5-Chlór-spiro[7-azaindolin-3,3'-piperidín]-2-ón

Cyklizovaný produkt z predchádzajúceho kroku sa zbavil chrániacej skupiny, ako je opísané v príklade 29.

Krok E

1'-Propyl-5-chlór-spiro[7-azaindolin-3,3'-piperidín]-2-ón

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku sa konvertovala na zlúčeninu uvedenú v názve, ako je opísané v príklade 29. ¹³C NMR, δ ppm: 12,8, 21,0, 22,8, 32,3, 49,9, 54,5, 59,3, 61,4, 118,6, 119,3, 135,2, 146,7, 156,7, 181,1.

Príklad 40

1'-Propylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Dechlórovaný produkt z príkladu 33, krok C, sa zbavil chrániacej skupiny a alkyloval sa ako je opísané v prechádzajúcom príklade. ^{13}C NMR, δ ppm: 12,7, 20,8, 22,7, 32,2, 50,3, 54,1, 59,3, 61,4, 123,3, 127,0, 135,8, 145,4, 154,3, 180,4.

Príklad 41

1'-Propyl-6-metylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón

Krok A

2-Amino-6-metylpyridin-3-ylester kyseliny trifluórmetsulfónovej

K suspenzii 2-amino-6-metylpyridin-3-olu (2 g) v DCM (50 ml) obsahujúcom trietylamín (2,2 g), sa za miešania pridal anhydrid kyseliny trifluórmetsulfónovej (5,3 g) pod atmosférou N_2 pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po zhomogenizovaní zmesi sa zmes nechala zahriať na teplotu $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa rýchle zriedila s vodným NaHCO_3 . Spracovanie extrakciou do chloroformu a prečistenie na silikagéle s použitím 40 % etylacetátu v heptáne ako elučného činidla poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve (86 %).

Krok B

tert-Butylester kyseliny 4-(6-metyl-3-trifluórmetsulfonyloxypyrid-2-ylkarbamoyl)-3,6-dihydro-2H-pyridín-1-karboxylovej

Zlúčenina z kroku A sa nechala reagovať podobným spôsobom ako je opísané v príklade 29, krok A, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 42 %.

Krok C

tert-Butylester 6-metyl-2-oxo-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-1'-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku B sa nechala reagovať podobným spôsobom ako je opísané v príklade 29, krok C, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 76 %.

Krok D

tert-Butylester kyseliny 6-metyl-2-oxo-spiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-1'-karboxylovej

Zlúčenina z kroku C sa nechala reagovať podobným spôsobom ako je opísané v príklade 29, krok D, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 85 %.

Krok E

6-Metyl-1'-propylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón dihydrochlorid

Zlúčenina z kroku D sa nechala reagovať podobným spôsobom ako je opísané v príklade 29, krok E, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 66 %. ¹³C NMR, δ ppm: 12,8, 21,0, 22,9, 24,2, 32,4, 49,7, 54,7, 59,6, 61,4, 117,5, 127,0, 135,4, 156,4, 156,9, 181,5. Táto sa konvertovala na dihydrochlorid spracovaním s HCl v etanole a odparením rozpúšťadiel.

Príklad 42

1'-Propylspiro[izoindolin-3,3'-piperidin]-1-ón hydrochlorid

Krok A

2-Bróm-N-(3-pyridyl)benzamid

K roztoku 2-brómbenzoylchloridu (11,6 g) v suchom pyridíne (50 ml) sa pri laboratórnej teplote pridal 3-aminopyridín (5,0 g) rozpustený v suchom pyridíne. Po miešaní počas 12 hodín a extrakčnom spracovaní sa získalo 7,77 g produktu uvedeného v názve, vo forme bielych kryštálov. MS (ESP+) m/z: 279 (M+H⁺, 98), 277 (M+H⁺, 100).

Krok B

2-Bróm-N-(1-propyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z kroku Step A (6,0 g) v suchom toluéne (100 ml) sa za miešania pridal propylbromid (13,0 g). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 80 °C počas 16 hodín. Vyzrážaný olej sa rozpustil v MeOH (100 ml) a pri laboratórnej teplote sa pomaly pridal tetrahydroboritan sodný (6,0 g). PO troch hodinách reakčnej doby sa spracovaním a chromatografiou na silikagéle s použitím zmesi etylacetát/n-heptán ako elučného činidla získalo 6,65 g produktu uvedeného v názve, vo forme oleja. MS (TSP+) m/z: 325 (M+H⁺, 92), 323 (M+H⁺, 100).

Krok C

2-Jód-N-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)benzamid

K roztoku 2-jód-N-pyridin-3-ylbenzamid (8,32 g) v suchom toluéne (200 ml) sa za miešania pridal benzylbromid (5, g). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 100 °C počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa oddekantovalo od vyzrážaných kryštálov, ktoré sa rozpustili v MeOH (150 ml) a potom sa spracovali s tetrahydroboritanom sodným, pričom sa získalo 7,9 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltých kryštálov. MS (TSP+) m/z: 419 (M+H⁺, 100).

Krok D

1'-Propylspiro[izoindolin-3,3'-piperidin]-1-ón hydrochlorid

Zlúčenina z kroku B (6,60 g) sa cyklizovala podľa všeobecného postupu Heckovej metódy, opísanej v príklade 1, pričom sa získal olej, ktorý sa chromatografoval na silikagéle so zmesou etylacetát/n-heptán ako elučným činidlom. Získalo sa 830 mg 1'-propylspiro[izoindolin-3,3'-1,2,3,6-tetrahydropyridin]-1-ónu vo forme oleja. Táto zlúčenina sa hydrogenovala ako je opísané v príklade 1, pričom sa získala voľná zásada zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme bielych kryštálov. Zlúčenina uvedená v názve sa tiež pripravila cyklizáciou zlúčeniny z kroku C a následnou hydrogenáciou-debenzyláciou a propyláciou. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 169,44, 150,10, 131,77, 131,58, 128,51, 124,14, 121,56, 62,74, 60,87, 60,26, 53,24, 34,88, 23,34, 19,00, 11,82; MS (TSP+) m/z: 245 (M+H⁺, 100); MS (Cl, NH₃): 245 (M+H⁺, 100), 180 (3). T.t.: 110 až 112 °C.

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila spracovaním s HCl v Et₂O. Analýza: vypočítané pre C₁₅H₂₁ClN₂O: C, 64,13; H, 7,53; N 10,01; nájdené: C, 64,25; H, 7,6; N, 10,0.

Príklad 43

Spiro[3,4-dihydro-1H chinolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Krok A

1-*tert*-Butylester 3-etyl 3-(2-nitrobenzyl)-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny

K roztoku etylesteru 1-*tert*-butyloxykarbonyl-3-piperidíndikarboxylovej kyseliny (1,5 g) v THF (10 ml) sa pri teplote -78 °C pridal hexametyldisilazid lítny (8,74 ml 1 M roztoku v THF). Po kvapkách sa pri teplote -78 °C pridal roztok 2-nitrobenzylbromidu (1,5 g) v THF (5 ml) a reakčná zmes sa nechala dosiahnuť laboratórnu teplotu. Spracovanie a chromatografia na silikagéle so zmesou etylacetát/petrolejový benzín v pomere 5 : 1 ako elučného činidla poskytlo 1,3 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok B

1-*tert*-Butylester spiro[3,4-dihydro-1H-chinolin-3,3'-piperidin]-2-ón-1-karboxylovej kyseliny

K roztoku 1-*tert*-butylesteru 3-etyl 3-(2-nitrobenzyl)-1,3-piperidíndikarboxylovej kyseliny (1,2 g) v metanole (25 ml) sa pridal 10 % Pd/C (0,3 g) a zmes sa hydrogenovala pri tlaku 30 psi počas 2 hodín. Zmes sa prefiltrovala a zahustila, pričom sa získalo 0,95 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok C

Spiro[3,4-dihydro-1H chinolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina (0,90 g) z kroku B sa debocyovala v etylacetáte HCl-dietylétere, pričom sa amín zbavený chrániacej skupiny vyzrážal vo forme hydrochloridovej soli. ¹³C NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 20,24, 29,95, 37,14, 38,83, 45,01, 50,28, 116,26, 122,08, 124,74, 129,00, 129,83, 137,42, 175,17.

Príklad 44

1'-Propylspiro[3,4-dihydro-1H-chinolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Spiro[3,4-dihydro-(1H)-chinolin-3,3'-piperidin]-2-ón (0,55 g) sa propyloval podľa všeobecného postupu 1, metóda A. Surový produkt sa prečistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéle so zmesou DCM/metanol v pomere 9 : 1 ako elučným činidlom, pričom sa získalo 0,44 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme voľnej zásady. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,74, 19,85, 21,18, 29,12, 33,28, 40,82, 54,47, 57,34, 60,51, 114,67, 122,90, 123,03, 127,17, 128,59, 136,48, 175,64. Produkt sa konvertoval na hydrochlorid rozpustením zásady v dietylétere a vyzrážaním s HCl v Et_2O .

Príklad 45

1'-Izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin] hydrochlorid

K roztoku 1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu (0,2 g) v THF (10 ml) sa pridal borán-dimetylsulfidový komplex v THF (2 M roztok, 0,90 ml). Reakčná zmes sa refluxovala počas jednej hodiny. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa refluxoval s jedným ekvivalentom HCl (plynný) v etanole počas 30 minút. Po spracovaní sa zvyšok prečistil pomocou bleskovej chromatografie na silikagéle s etylacetátom ako elučným činidlom, pričom sa získalo 0,12 g zásady. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 16,3, 19,6, 23,7, 35,1, 46,2, 50,2, 54,9, 57,2, 57,3, 109,7, 118,2, 123,2, 128,0, 135,9, 151,8. Táto sa konvertovala na hydrochlorid s HCl v étere.

Príklad 46

1'-Methylspiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-piperidin] hydrochlorid

Krok A

2-Jódfenyl (1-metyl-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridinyl)metyléter

K ľadovo chladnému roztoku trifenyfosfínu (1,54 g) a dietylazodikarboxylátu (0,92 ml) v THF (20 ml) sa za miešania pridal 2-jódfenol (1,27 g) a (1-metyl-1,2,5,6-

tetrahydro-3 pyridyl)metanol (0,5 g). Zmes sa miešala počas 72 hodín pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie na silikagéle, najskôr etylacetátom a potom s 10 % metanolu v DCM, ako elučných činidiel, pričom sa získalo 0,98 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok B

1'-Metylspiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]

Zlúčenina uvedená v predchádzajúcom kroku (0,42 g) sa cyklizovala podľa postupu uvedeného v príklade 1, s použitím tri-*o*-tolylfosfinu, pričom sa získalo 0,2 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok C

1'-Metylspiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-piperidin] hydrochlorid

K roztoku zlúčeniny z predchádzajúceho kroku (0,2 g) v kyseline octovej (10 ml) sa pridalo 10 % Pd/C (0,1 g) a zmes sa hydrogenovala v Parrovej aparátúre pri tlaku 50 psi počas 6 hodín. Zvyšok sa prefiltraval a po odparení rozpúšťadiel sa získalo 0,2 g zlúčeniny uvedenej v názve. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 22,9, 34,1, 46,1, 46,6, 55,5, 65,0, 81,0, 109,6, 120,1, 123,1, 128,5, 133,9, 158,5. Táto sa konvertoval na hydrochlorid.

Príklad 47

1'-Propylspiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-piperidín] hydrochlorid

Krok A

Spiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridín)]

K roztoku produktu z príkladu (0,32 g) v 1,2-dichloroetáne (20 ml) sa za miešania pridali 1-chlóretylester kyseliny chlórnavčej (0,46 g) a zmes sa refluxovala počas 36 hodín. Po zahustení sa pridali metanol (10 ml) a zmes sa refluxovala počas 4 hodín. Zahustením sa získalo 0,3 g produktu.

Krok B

1'-Propylspiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropiperidín)].

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku sa propylovala podľa postupu 1, metóda B, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve vo výťažku 60 %.

Krok C

1'-Propylspiro[2,3-dihydrobenzofuran-3,3'-piperidín] hydrochlorid

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku sa hydrogenovala pri tlaku 50 psi počas 6 hodín nad Pd/C. Spracovaním sa získala zlúčenina uvedená v názve. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 12,1, 20,2, 22,8, 34,8, 46,2, 54,1, 60,5, 63,0, 81,8, 109,9, 120,3, 123,2, 128,6, 133,9, 159,5. Táto sa konvertovala na hydrochlorid.

Príklad 48

Spiro[3,4-dihydro-1H-chinolin-4,3'-piperidín]'i-2-ón hydrochlorid

Krok A

N (2-Jódfenyl)-2-(4-pyridinyl)acetamid

Roztok kyseliny 3-pyridyloctovej (2,0 g) a trietylamínu (2,0 ml) v suchom THF (20 ml) sa nechal reagovať pri teplote -10 °C s izobutylesterom kyseliny chlórnmravčej (2,0 ml). Po 10 minútach pri -10 °C sa pridal roztok 2-jód-anilín (3,6 g) v THF (10 ml). Reakčná zmes sa nechala miešať, pričom sa pomaly zahrievala na laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát a nasýtený roztok NaHCO₃. Organická vrstva sa vysušila nad MgSO₄, prefiltroval sa, rozpúšťadlo sa odparilo a výsledný olej sa prečistil pomocou bleskovej chromatografie, pričom sa získal 1,0 g produktu uvedeného v názve. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 339.

Krok B

2-(1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-N (2-jódfenyl)acetamid

Benzylbromid (1,0 g) sa pridal k roztoku N-(2-jódfenyl)-2-(4-pyridinyl)acetamidu (1,0 g) v acetóne. Zmes sa nechala miešať pod refluxom cez

noc. Výsledný viskózný olej sa dekantoval a použil sa bez ďalšieho čistenia. K roztoku pyridíniovej soli v metanole (20 ml) sa za miešania v priebehu jednej hodiny pri teplote 0 °C po častiach pridal NaBH₄ (0,14 g). Po ukončení adície sa výsledná zmes nechala zahriať na laboratórnu teplotu a miešala sa cez noc. Opatrne sa pridala voda a výsledná zmes sa zahustila vo vákuu. Zvyšok sa extrahoval dvakrát s etylacetátom. Organická vrstva sa vysušila nad MgSO₄, prefiltrovala sa, rozpúšťadlo sa odparilo a výsledný olej sa prečistil pomocou bleskovej chromatografie, pričom sa získal 1,0 g produktu uvedeného v názve. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺; 433.

Krok C

1'-Benzylspiro[3,4-dihydro-1H-chinolin-4,3'-1,2,3,6-tetrahydropyridin]-2-ón

Produkt z kroku B (0,7 g) sa rozpustil v acetonitrile (20 ml) a trietylamíne (0,50 ml) pod atmosférou N₂. Po 0,5 hodine sa v jednom podiele pridal tri-*o*-tolylfosfín (90 mg) a octan paladnatý (36 mg). Zmes sa refluxovala počas 18 hodín pod atmosférou N₂. Surový produkt sa prečistil pomocou chromatografie na silikagéle a eluoval sa s etylacetátom, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve (0,3 g) vo forme žltého oleja. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 305.

Krok D

Spiro[3,4-dihydro-1H-chinolin-4,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Produkt z kroku C sa hydrogenoval v ľadovej kyseline octovej (20 ml) s použitím 10 % Pd/C a H₂ (3,5 atm) počas 18 hodín. Katalyzátor sa odfiltraval a roztok sa zahustil vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v DCM a nasýtenom roztoku NaHCO₃ a vodná vrstva sa extrahovala trikrát s DCM. Organická vrstva sa vysušila nad MgSO₄, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odparilo, pričom sa získalo 0,13 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme voľnej zásady. ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 22,0, 33,3, 36,2, 38,3, 46,5, 54,3, 116,1, 123,3, 124,9, 127,6, 130,5, 136,6, 171,3. Produkt sa konvertoval na hydrochlorid rozpustením zásady v etylacetáte a vyzrážaním s HCl v Et₂O.

Príklad 49

(S)-(-)-5-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

Krok A

tert-Butylester 3-(3-bróm-5-metyl-2-pyridylkarbamoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej kyseliny

Pripravil sa analogicky ako v príklade 36, krok A, vo výťažku 53 %.

Krok B

tert-Butylester 3-[N-(3-bróm-5-metyl-2-pyridyl)-N-(*tert*-butoxykarbonyl)karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku A sa konvertovala na polopevnú zlúčeninu uvedenú v názve, ktorá sa získala vo výťažku 50 %, spôsobom ako je opísané v príklade 36, krok B.

Krok C

Di-*tert*-butylester kyseliny 5-metyl-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6 tetrahydropyridin)]-1,1'-dikarboxylovej

Zlúčenina z kroku B sa nechala reagovať ako je opísané v príklade 36, krok C, pričom sa získal zlúčenina uvedená v názve, vo výťažku 80 %.

Krok D

tert-Butylester 5-metyl-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-1'-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku C sa nechala počas dvoch hodín reagovať v metanole pod refluxom s 10 ekvivalentmi octanu amónneho. Zvyšok sa po odparení rozpúšťadla prečistil pomocou SGC (EtOAc : izohexány 1 : 1 ku čistému EtOAc), pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo forme bielej pevnej látky. Z dôvodu prítomnosti rotamérov bolo obťažné získať kvalitné NMR spektrá.

Krok E

(S)-(+)-*tert*-Butylester kyseliny 5-metyl-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetra-hydropyridin)]-1'-karboxylovej

Zlúčenina z kroku D sa chromatograficky rozštiepila na kolóne Kirasil TBB s použitím zmesi heptán/2-PrOH v pomere 9 : 1 ako elučného činidla a eluát sa dvakrát recykloval.

Krok F

(S)-(-)-5-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

Zlúčenina z kroku E, druhý pik, sa zbavila chrániacej skupiny s použitím 0,5 M HCl v zmesi metanol-éter pri laboratórnej teplote v priebehu 15 hodín. Odparenie rozpúšťadiel poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve v kvantitatívnom výťažku. Táto sa experimentálne priradila k S konfigurácii na základe elučného vzoru na chirálnej kolóne. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 216. $[\alpha]_{589}^{22} -36^\circ$ (c 1,0, MeOH).

Príklad 50

(R)-(+)-5-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

Materiál z kroku E, prvý pik, sa podobne zbavil chrániacej skupiny. ¹³C-NMR (d₄-MeOH): 177,6, 152,5, 143,0, 135,6, 131,7, 129,8, 127,4, 123,7, 47,7, 45,6, 42,2, 17,9 ppm. $[\alpha]_{589}^{22} +39^\circ$ (c 1,04, MeOH).

Príklad 51

(S)-5,6-Dimetylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

Krok A

tert-Butylester 3-(3-bróm-5,6-dimetyl-2-pyridylkarbamoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej kyseliny

Tento sa pripravil analogicky ako v príklade 36, krok A, z východiskového 3-bróm-5,6-dimetyl-2-pyridínamínu (J. Heterocycl. Chem. 1994, 31, 1641 - 1645) vo

výtazku 57 % po SGC (EtOAc : heptán 1 : 1 → 4 : 1). MS (TSP+) m/z [M+1]⁺: 410 a 412.

Krok B

tert-Butylester 3-[N-(3-bróm-5,6-dimetyl-2-pyridyl)-N-(*tert*-butoxykarbonyl)karbamoyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridín-1-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina z kroku A sa konvertovala na surovú zlúčeninu uvedenú v názve vo výtazku 100 %, ako je opísané v príklade 36, krok B. MS (TSP+) m/z [M-Boc + 1]⁺ 410 a 412.

Krok C

Di-*tert*-butylester kyseliny 5,6-dimetyl-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetra-hydropyridin)]-1,1'-dikarboxylovej

Zlúčenina z kroku B sa nechala reagovať ako je opísané v príklade 36, krok C, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve vo výtazku 70 %.

Krok D

tert-Butylester kyseliny 5,6-dimetyl-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetra-hydropyridin)]-1'-karboxylovej

Zlúčenina z kroku C sa nechala reagovať v metanole pod refluxom s 10 ekvivalentmi octanu amónneho počas 2 hodín. Zvyšok po odparení rozpúšťadla sa prečistil pomocou SGC (EtOAc : heptán 1 : 1), pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve, vo forme bielej pevnej látky. Z dôvodu prítomnosti rotamérov bolo obťažné dosiahnuť kvalitné NMR spektrá. MS (TSP+) m/z [M+1]⁺ 330.

Krok E

(S)-*tert*-Butylester kyseliny 5,6-dimetyl-2-oxo-1,1'-spiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-1'-karboxylovej

Zlúčenina z kroku D sa chromatograficky rozštiepila na kolóne Kirasil TBB s použitím zmesi heptán/2-PrOH v pomere 95 : 5 ako elučného činidla a eluát sa dvakrát recykloval.

Krok F

(S)-5,6-Dimetylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

Zlúčenina z kroku E, druhý pik (190 mg), sa zbavila chrániacej skupiny s použitím 0,5 M HCl v zmesi metanol – éter pri laboratórnej teplote počas 15 hodín. Odparením rozpúšťadiel sa získal zlúčenina uvedená v názve, k kvantitatívnom výťažku. Táto sa experimentálne priradila k S konfigurácii na základe jej elučného vzoru na chirálnej kolóne. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 230. ¹H-NMR (d₄-MeOH): 7,80 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,52 (dd, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 2H).

V nasledujúcich príkladoch 52 až 81 sa postupovalo analogicky ako v príklade 49 a 51, pričom východiskovou látkou bol anilín alebo iný aromatický amín. Mono-Boc chránené medziprodukty sa separovali s použitím Kirasil TBB (postup 2) alebo kolóny Chiralpak AD. Všetky chromatograficky rozštiepené zlúčeniny získané z posledného eluovaného piky na kolóne Kirasil TBB sa považovali za zlúčeniny, ktoré majú S konfiguráciu a *vice versa*.

Príklad 52

(S)-5-Chlórspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

¹³C-NMR (D₂O), δ: 42,1, 45,5, 48,0, 123,7, 126,2, 126,7, 127,7, 135,2, 146,4, 154,9, 180,0 ppm.

Príklad 53

(R)-5-Chlórspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235

Príklad 54

(R)-6-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

^{13}C -NMR (D_2O): δ 20,3, 42,0, 45,2, 47,3, 120,5, 123,1, 124,7, 127,3, 140,2, 151,7, 153,4, 179,3 ppm.

Príklad 55

(S)-6-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón dihydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.

Príklad 56

(S)-7-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

^{13}C -NMR (d_4 -MeOH): 179,7, 149,9, 147,5, 133,3, 131,0, 130,4, 126,3, 125,9, 125,1, 125,0, 121,16, 121,13, 117,9; 117,7, 109,5, 47,0, 42,6, 30,7 ppm.

Príklad 57

(R)-7-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.

Príklad 58

(S)-4-Metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

^{13}C -NMR (d_4 -MeOH): 180,1, 143,4, 137,0, 131,0, 127,1, 126,4, 126,3, 125,2, 109,5, 45,6, 42,8, 17,8 ppm.

Príklad 59

(R)-4-Metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.

Príklad 60

(S)-Spiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 201. ¹³C-NMR (d₄-MeOH): δ 180,0, 141,6, 131,1, 127,1, 125,5, 125,4, 124,3, 117,2, 47,2, 43,0 ppm.

Príklad 61

(R)-Spiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 201.

Príklad 62

(R)-5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 237.

Príklad 63

(S)-5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 237.

Príklad 64

(R)-5-Trifluórmetoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

¹³C-NMR (d₄-MeOH): 179,9, 146,1, 142,4, 132,1, 126,0, 125,9, 124,3, 123,2, 120,7, 119,6, 112,6, 111,8, 46,6, 42,6, 30,7 ppm.

Príklad 65

(S)-5-Trifluórmetoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 285.

Príklad 66

(R)-5-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235. ¹H-NMR (d₄-MeOH): 7,4 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (m, 1H).

Príklad 67

(S)-5-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235.

Príklad 68

(R)-5-Chlór-7-fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 253. ¹H-NMR (d₄-MeOH): 7,3 (m, 2H), 6,2 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 1H). Enantioméerna čistota 98,0 %.

Príklad 69

(S)-5-Chlór-7-fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 253.

Príklad 70

(R)-7-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235. ¹³C-NMR (d₄-MeOH): 180,0, 141,6, 132,5, 131,4, 126,7, 126,1, 125,6, 124,3, 117,2, 47,2, 43,0 ppm.

Príklad 71

(S)-7-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235.

Príklad 72

(S)-6-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235. ¹³C-NMR (d₄-MeOH): 180,4, 145,1, 137,0, 129,4, 127,0, 126,8, 126,0, 124,4, 112,6, 47,1, 43,0 ppm.

Príklad 73

(S)-5-Metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 180,2, 140,6, 134,1, 131,2, 130,4, 127,0, 125,9, 125,2, 111,5, 48,0, 47,1, 42,7, 21,1. MS(ESP+) m/z vypočítané pre $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 215, pozorované: 215.

Príklad 74

(S)-5-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219. ^1H -NMR (d_4 -MeOH): 7,1, 7,0 a 6,9 (3 m, 3H), 6,18 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,52 (s, 2H).

Príklad 75

(S)-4-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.

Príklad 76

(R)-4-Metoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231. ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 179,7, 157,7, 144,2, 132,6, 126,5, 124,5, 115,8, 107,2, 105,1, 56,3, 48,1, 45,8, 42,7.

Príklad 77

(R)-6-Metoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.

Príklad 78

(S)-7-Fluór-5-metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; 233.

Príklad 79

5-Fluórspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 220.

Príklad 80

(S)-6-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 219. ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,1 (m, 1H), 6,6 (m, 2H), 6,0 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,1 (s, 1H), 1,1 (s, 1H).

Príklad 81

(S)-5-Metoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón hydrochlorid

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 231. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,9 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,1 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 3,9 (s, 2NH), 3,8 (s, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,1 (s, 3H).

Príklad 82

6H-4,5-Dihydro-2-metylspiro[pyrolo[2,3-c]pyrazol-4,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-5-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila z komerčne dostupného 3-amino-4-bróm-1-metylpyrazolu podľa všeobecného postupu pomocou Heckovej cyklizácie, ako je opísané v príklade 49.

Príklad 83

6H-4,5-Dihydro-2-metylspiro[tieno[2,3-b]pyrole-4,3'-(1,2;3,6-tetrahydropyridin)]-5-ón hydrochlorid

Zlúčenina sa pripravila zo známeho N-Boc-2-amino-4-jódtiofénu podľa všeobecného postupu pomocou Heckovej cyklizácie, ako je opísané v príklade 49.

Príklad 84

5-Chlórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón hydrochlorid

Zlúčenina z príkladu 65 sa hydrogenovala nad Pd/C pri tlaku 3 bar v etanol.
MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 237.

Príklad 85

Spiro[indolin-3,3'-(1,3,4,7-tetrahydro-2H-azepin)]-2-ón hydrochlorid

Krok A

3-Alyl-3-[alyl(metyl)aminometyl]-indolin-2-ón

Oxindol sa acyloval s etylacetátom v prítomnosti etoxidu sodného, ako je opísané (Chem. Abstr. 1953, 47, p7488). Surový produkt (9,16 g; 52,3 mmol) sa počas 30 minút nechal reagovať s hydridom sodným (56 mmol) v DMF pri teplote ľadového kúpeľa. Pridal sa alylbromid (51 mmol) a reakčná zmes sa nechala pri laboratórnej teplote cez noc. Surový produkt sa po spracovaní prečistil pomocou SGC (EtOAc/izohexány v pomere 1 : 2). Acetylová skupina sa odstránila reakciou so zmesou trietylamín/voda v pomere 1 : 1 pri teplote 65 °C počas 12 hodín a takto získaný 3-alyloxindole sa nechal reagovať s nadbytkom alylmetylamínu a jedným ekvivalentom paraformaldehydu v kyseline octovej pri teplote 70 °C počas 4 hodín. Surový materiál sa po odparení rozpúšťadiel rozdelil medzi DCM a alkalickú vodu. Pomocou SGC s použitím zmesi EtOAc/izohexány v pomere 1 : 1 sa získal produkt uvedený v názve, vo forme červenkastého oleja (83 %).

Krok B

N'-Metylspiro[indolin-3,3'-(1,3,4,7-tetrahydro-2H-azepin)]-2-ón

Produkt z predchádzajúceho kroku (258 mg; 1,0 mmol) sa nechal reagovať s bis(tricyklopentylfosfin)benzylidén-Ru(IV) dichloridom (104 mg; 0,14 mmol) v suchom toluéne pod dusíkom pri teplote 60 °C počas troch dní. Pridalo sa ďalších 60 mg Ru-katalyzátora a v zahrievaní sa pokračovalo cez noc. S použitím SGC sa po odparení rozpúšťadiel získalo 55 mg (21 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

Krok C

tert-Butylester 2-oxospiro[indolin-3,3'-(1,3,4,7-tetrahydro-2H-azepin)]-1'-karboxylatovej kyseliny

Spiro-zlúčenina z predchádzajúceho príkladu, krok B (180 mg) sa demetylovala reakciou s 1-chlóretylesterom kyseliny chlórnavčej v 1,2-dichlóretáne za refluxu počas 2 hodín a následne sa nadbytok mravčanu odparil zahrievaním v zmesi metanol-THF-voda počas jednej hodiny. Sekundárny amín sa bocyloval reakciou s (Boc)₂O a produkt sa chromatografoval na kolóne Kirasil TBB, s použitím zmesi heptán/i-PrOH v pomere 9 : 1 ako elučného činidla; zachytili sa dva piky.

Krok D

(S)-Spiro[indolin-3,3'-(1, 3,4,7-tetrahydro-2H-azepin)]-2-ón hydrochlorid

Materiál z druhého piky z kroku C (47 mg) sa rozpustil v metanole (5 ml) a nechal sa reagovať s HCl v éteri (1,5 ml) pri laboratórnej teplote cez noc. Zlúčenina uvedená v názve sa získala po odstránení rozpúšťadiel. MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 215. ¹³C NMR: (CD₃OD): 181,0, 142,1, 132,7, 132,2, 130,4, 125,7, 124,8, 123,8, 111,6, 53,8, 47,6, 47,5, 35,4 ppm.

Postup 1

Príkladom doložené všeobecné metódy syntézy terciárnych amínov alkyláciou sekundárneho amínu

Metóda A

K roztoku spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu a zodpovedajúceho aldehydu alebo ketónu (v nadbytku) v metanole sa za miešania pridal kyántetrahydroboritan sodný (približne 2 ekvivalenty). Hodnota pH sa adjustovala na približne 4 až 6 s kyselinou octovou a roztok sa miešal pri laboratórnej teplote počas približne 18 až 60 hodín. Zahustením a extrakciou (EtOAc/1 – 2, M NH₃), vysušením spojených organických fáz a odparením sa získal surový produkt. Prečistenie pomocou bleskovej stĺpcovej chromatografie (SiO₂, elučné činidlo: zmes toluén/acetonitril/trietylamín alebo zmes acetón/izohexán) poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve.

Metóda B

K roztoku spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu v acetonitrile alebo v DMF sa za miešania pri teplote 0 °C alebo pri laboratórne teplote pridal uhličitan draselný (1,0 až 1,4 ekvivalenty) a zodpovedajúci alkylhalogenid (1,1 – 1,5 ekvivalentov). Reakčná zmes sa miešala pri teplote – 60 °C počas 2 až 15 hodín. Zahustením a extrakciou (DCM/voda), vysušením spojených organických fáz a odparením sa získal surový produkt. Prečistenie pomocou bleskovej stĺpcovej chromatografie (SiO₂, elučné činidlo: zmes acetón/izohexán alebo zmes toluén/acetonitril/trietylamín) poskytlo zlúčeninu uvedenú v názve.

Postup 2

Príklady rozštiepenia racemátov pomocou chirálnej HPLC

Rozštiepenie 1'-izopropylmetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ónu (861 mg) a uskutočnilo pomocou chirálnej HPLC na kolóne Kirasil TBB (50 x 250 mm). Elučné činidlo: zmes heptán/1-PrOH/1-BuOH v pomere 97 : 2 : 1. Na kolónu sa vždy vložilo približne 170 mg a látka sa na kolóne recyklovala dvakrát; izolovalo sa 370 mg (R)-enantioméru (> 99 % ee) a 380 mg (S)-enantioméru (93 % ee).

Ďalšie terciárne amíny bolo možné separovať podobným spôsobom. Vo väčšine prípadov sa preukázalo ako možné preskúšať enantioméru čistotu terciárnych ako aj sekundárnych amínov, s použitím chirálnej kvapalinovej chromatografie, napríklad na kolóne Chiracel OD.

Taktiež bolo možné separovať niektoré mono-Boc deriváty medziproduktov sekundárnych amínov na kolóne Kirasil TBB. Jeden príklad je opísaný v príklade 49, krok E.

Biologické testy

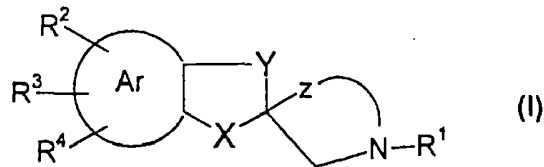
I. Experimenty *in vivo*

Zlúčeniny podľa vynálezu pri podávaní systémovou injekciou myšiam alebo potkanom, špecificky znižujú správanie na bolesť vo formalínovom teste. Tento test je prijatým modelom klinickej bolesti u človeka, zahrňujúci elementy aktivácie nociceptora, zápalu, periférnej senzibilizácie a centrálnej senzibilizácie (A Tj?lsen a kol. Pain 1992, 51, 5). Je teda možné sa domnievať, že zlúčeniny sa môžu použiť

ako terapeutické činidlá na utíšenie bolesti rozličného pôvodu. Zlúčeniny z tabuľky "Ďalšie predovšetkým výhodné zlúčeniny podľa vynálezu" vykazujú dávky ED₅₀ pri subkutánnom podávaní myšiam v rozsahu 0,2 až 6 μmol/kg. Zlúčeniny vzorca I taktiež vykazujú analgetickú účinnosť pri intraartikulárnom FCA (Freundovo komplexné adjuvans) teste na potkanoch, model bolesti pri zápale (Iadarola a kol. Brain Research 1988, 455, 205 – 212) a pri Chungovom teste nervovej lézie na potkanoch, model neuropatickej bolesti (Kim a Chung. Pain 1992, 50, 355). Analgetické účinky na zvieracích modeloch sa dosiahli po dávkach, ktoré nevytvárali tkanivové koncentrácie vedúce ku vedeniu bloku v nervových vláknach. Analgetické účinky sa teda nedajú vysvetliť lokálnymi anestetickými vlastnosťami zlúčenín uvedených v publikácii Korneta a Thio. Analgetická účinnosť po systémovom podávaní nie je všeobecnou vlastnosťou liečiv s lokálnymi anestetickými účinkami (Scott a kol., British Journal of Anaesthesia 1988, 61, 165 – 168).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



v racemickej forme alebo vo forme enantioméru alebo farmaceuticky prijateľnej soli, kde

R¹ znamená

- a) H,
- b) substituovaný alebo nesubstituovaný C₁-C₆-alkyl,
- c) C₁-C₆-alkoxy-C₂-C₆-alkyl,
- d) C₁-C₆-alkyltio-C₂-C₆-alkyl,
- e) halogénovaný C₁-C₆-alkyl,
- f) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- g) C₁-C₆-alkenyl, alebo
- h) C₁-C₆-cykloalkyl-C₁-C₂-alkyl;

R² znamená

- a) H,
- b) C₁-C₆-alkyl,
- c) C₂-C₄-alkinyl,
- d) halogén,
- e) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyl,
- f) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyloxy,
- g) C₁-C₆-alkylkarbonyl,
- h) C₁-C₆-alkoxykarbonyl,
- i) C₁-C₆-alkylkarbonyloxy,
- j) hydroxy-substituovaný C₁-C₆-alkyl,
- k) kyano,

- l) nitro,
 - m) amino,
 - n) halogénovaný C₁-C₆-alkyl,
 - o) halogénovaný C₁-C₆-alkoxy,
 - p) halogénovaný C₁-C₆-alkyltio,
 - q) C₁-C₆-alkylsulfinyl,
 - r) C₁-C₆-alkylsulfonyl,
 - s) C₁-C₄-alkylsulfinylalkyl;
 - t) C₁-C₄-alkylsulfonylalkyl,
 - u) C₁-C₆-alkylsulfonylamino,
 - v) halogénovaný C₁-C₆-alkylsulfonylamino,
 - w) halogénovaný C₁-C₂-alkylsulfonyloxy,
 - x) aminosulfonyl,
 - y) aminosulfonyloxy,
 - z) aryl,
 - aa) heteroaryl,
 - bb) arylkarbonyl,
 - cc) heteroarylkarbonyl,
 - dd) arylsulfinyl,
 - ee) heteroarylsulfinyl,
 - ff) arylsulfonyl,
 - gg) heteroarylsulfonyl, v ktorom je ktorákoľvek aromatická časť prípadne substituovaná,
 - hh) C₁-C₆-alkylkarbonylamino,
 - ii) C₁-C₆-alkoxykarbonylamino,
 - jj) C₁-C₆-alkyltiokarbonyl,
 - kk) C₁-C₆-alkoxytiokarbonyl,
 - ll) formyl, alebo
 - mm) alkoxyulfonylamino;
- R³ predstavuje
- a) H,
 - b) C₁-C₆-alkyl,
 - c) halogén,

- d) C₁-C₆-alkoxy,
 - e) halogénovaný C₁-C₄-alkyl,
 - f) halogénovaný C₁-C₆-alkoxy,
 - g) halogénovaný C₁-C₆-alkyltio,
 - h) C₁-C₄-alkylsulfinyl,
 - i) C₁-C₄-alkylsulfonyl,
 - j) C₁-C₄-alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl,
 - k) C₁-C₄-alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl,
 - l) C₁-C₄-alkylsulfonylamino,
 - m) halogénovaný C₁-C₄-alkylsulfonylamino,
 - n) aminosulfonyl, alebo
 - o) aminosulfonyloxy;
- R⁴ znamená
- a) H,
 - b) C₁-C₄-alkyl, alebo
 - c) halogén;

R² a R³ môžu spoločne s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoriť nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac ďalších heteroatómov, a/alebo je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, CF₃, OH, kyano, amino; C₁-C₆-alkyl-NH-, (C₁-C₆-alkyl)₂-N-, CN, NH₂SO₂, NH₂CO-, alebo C₁-C₆-alkyl-CO-;

akákoľvek aminočasť v R² až R⁴ môže byť prípadne substituovaná jednou alebo dvomi C₁-C₆-alkylovými skupinami, ktoré môžu byť súčasťou kruhu;

Ar znamená

- a) benzén,
- b) pyridín,
- c) tiofén,
- d) pyrazín,
- e) pyrimidín,
- f) oxazol,
- g) tiazol,

- h) pyrol,
- i) pyrazol, alebo
- j) furán;

X predstavuje

- a) -NHCO- ,
- b) -CONH- ,
- c) $\text{-NH-SO}_2\text{-}$,
- d) $\text{-SO}_2\text{-NH-}$,
- e) $\text{-OCH}_2\text{-}$,
- f) $\text{-NHCH}_2\text{-}$, alebo
- g) $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$;

Y znamená

- a) $\text{-CH}_2\text{-}$,
- b) $\text{-CH(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)-}$,
- c) $\text{-C(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)}_2\text{-}$, alebo
- d) jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
- b) $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
- c) $\text{-CH=CHCH}_2\text{-}$,
- d) $\text{-CH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, alebo
- e) $\text{-CH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$;

pod podmienkou, že ak X znamená $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$, potom Y nemôže predstavovať $\text{-CH}_2\text{-}$; a

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R^2 až R^4 predstavuje vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, a R^1 predstavuje etyl alebo n-propyl.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde

R^1 znamená

- a) H,
- b) $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$,

- c) C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl,
 - d) C₁-C₄-alkyltio-C₁-C₄-alkyl,
 - e) fluórovaný C₁-C₄-alkyl,
 - f) aryl-C₁-C₄-alkyl,
 - g) C₁-C₄-alkenyl, alebo
 - h) cyklopropylmetyl;
- R² predstavuje
- a) H,
 - b) C₁-C₄-alkyl,
 - c) C₂-C₃-alkinyl,
 - d) halogén,
 - e) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyl,
 - f) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyloxy,
 - g) C₁-C₃-alkylkarbonyl,
 - h) C₁-C₃-alkoxykarbonyl,
 - i) C₁-C₃-alkylkarbonyloxy,
 - j) hydroxy-substituovaný C₁-C₃-alkyl,
 - k) kyano,
 - l) fluórovaný C₁-C₃-alkoxy,
 - m) fluórovaný C₁-C₆-alkyltio,
 - n) C₁-C₃-alkylsulfinyl,
 - o) C₁-C₃-alkylsulfonyl,
 - p) C₁-C₃-alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl,
 - q) C₁-C₄-alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl,
 - r) C₁-C₃-alkylsulfonylamino,
 - s) halogénovaný C₁-C₃-alkylsulfonylamino,
 - t) sulfamoyl,
 - u) sulfamoyloxy,
 - v) aryl,
 - w) heteroaryl,
 - x) heteroarylsulfinyl,
 - y) arylsulfonyl,
 - z) heteroarylsulfonyl, v ktorom je ktorákoľvek aromatická časť prípadne substituovaná,

- aa) C₁-C₄-alkylkarbonylamino,
- bb) C₁-C₃-alkoxykarbonylamino,
- cc) C₁-C₃-alkyltiokarbonyl, alebo
- dd) C₁-C₃-alkoxytiokarbonyl;

R³ znamená

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) halogén;

R⁴ predstavuje

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) halogén,

R² a R³ môžu spoločne s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoriť nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac ďalších heteroatómov, a/alebo je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, CF₃, OH, kyano, amino; C₁-C₆-alkyl-NH-, (C₁-C₆-alkyl)₂-N-, CN, NH₂SO₂, NH₂CO-, alebo C₁-C₆-alkyl-CO-;

akákoľvek aminočasť v R² až R⁴ môže byť prípadne substituovaná jednou alebo dvomi C₁-C₆-alkylovými skupinami, ktoré môžu byť súčasťou kruhu;

Ar znamená

- a) benzén,
- b) pyridín,
- c) tiofén,
- d) pyrazín,
- e) pyrimidín,
- f) oxazol,
- g) tiazol,
- h) pyrol,
- i) pyrazol, alebo
- j) furán;

X predstavuje

- a) -NHCO-,
- b) -CONH-,
- c) -NH-SO₂-, alebo
- d) -SO₂NH-;

Y znamená

- a) -CH₂-,
- b) -CH(C₁-C₆-alkyl)-,
- c) -C(C₁-C₆-alkyl)₂- alebo
- d) jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) -CH₂CH₂CH₂-,
- b) -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
- c) -CH=CHCH₂-,
- d) -CH=CHCH₂CH₂-, alebo
- e) -CH₂CH=CHCH₂-;

pod podmienkou, že ak X znamená -NHCOCH₂-, potom Y nemôže predstavovať -CH₂-; a

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R² až R⁴ predstavuje vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená -CH₂CH₂CH₂-, a R¹ predstavuje etyl alebo n-propyl.

3. Zlúčenina podľa nárokov 1 alebo 2, kde

R¹ znamená

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl;

R² predstavuje

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl,
- c) halogén,
- d) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyl,

e) substituovaný alebo nesubstituovaný karbamoyloxy,

f) C₁-C₂-alkylkarbonyl,

g) C₁-C₃-alkoxykarbonyl,

h) kyano,

i) fluórovaný C₁-C₂-alkoxy,

j) fluórovaný C₁-C₆-alkyltio,

k) C₁-C₃-alkylsulfinyl,

l) C₁-C₃-alkylsulfonyl,

m) C₁-C₂-alkylsulfonylamino,

n) C₁-C₃-alkylkarbonylamino, alebo

o) C₁-C₃-alkoxykarbonylamino;

R³ znamená

a) H,

b) C₁-C₄-alkyl, alebo

c) halogén;

R⁴ predstavuje

a) H,

b) C₁-C₄-alkyl, alebo

c) halogén;

R² a R³ môžu spoločne s atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané, tvoriť nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac ďalších heteroatómov, a/alebo je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, CF₃, OH, kyano, amino; C₁-C₆-alkyl-NH-, (C₁-C₆-alkyl)₂-N-, CN, NH₂SO₂, NH₂CO-, alebo C₁-C₆-alkyl-CO-;

akákoľvek aminočasť v R² až R⁴ môže byť prípadne substituovaná jednou alebo dvomi C₁-C₆-alkylóvymi skupinami, ktoré môžu byť súčasťou kruhu;

Ar znamená

a) benzén,

b) pyridín,

c) tiofén,

d) pyrazín,

- e) pyrimidín,
- f) oxazol,
- g) tiazol,
- h) pyrol,
- i) pyrazol, alebo
- j) furán;

X predstavuje

- a) -NHCO- ,
- b) -CONH- ,
- c) $\text{-NH-SO}_2\text{-}$, alebo
- d) $\text{-SO}_2\text{NH-}$;

Y znamená

- a) $\text{-CH}_2\text{-}$,
- b) $\text{-CH(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)-}$,
- c) $\text{-C(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)}_2\text{-}$, alebo
- d) jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
- b) $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
- c) $\text{-CH=CHCH}_2\text{-}$,
- d) $\text{-CH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, alebo
- e) $\text{-CH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$;

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R^2 až R^4 predstavuje vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, a R^1 predstavuje etyl alebo n-propyl.

4. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 3, kde

R^1 znamená

- a) H,

R^2 predstavuje

- a) H,
- b) $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, alebo
- c) halogén;

R³ znamená

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) halogén;

R⁴ predstavuje

- a) H,
- b) C₁-C₄-alkyl, alebo
- c) halogén;

Ar znamená

- a) benzén, alebo
- b) pyridín;

X predstavuje

- a) -NHCO-,
- b) -CONH-, alebo
- c) -NH-SO₂-;

Y znamená jednoduchú väzbu;

Z predstavuje

- a) CH₂CH₂CH₂-, alebo
- b) -CH=CHCH₂-,

s vylúčením racemických zlúčenín, v ktorých Ar znamená benzén, R² až R⁴ predstavuje vodík, X znamená NHCO, Y predstavuje jednoduchú väzbu, Z znamená -CH₂CH₂CH₂-, a R¹ predstavuje etyl alebo n-propyl.

5. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, podľa nárokov 1 až 4, ktorou je

5-Fluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

(R)-5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

(S)-5-Fluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón acetát

5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

(S)-5,7-Difluór-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

1',5-Dimetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

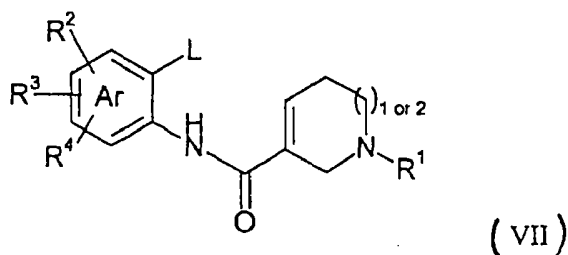
5-Metyl-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón

- 6-Metyl-1'-izopropyl-spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
4-Metylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
4-Metyl-1'-izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
4-Metyl-1'-propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
7-Fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-(+)-7-Fluórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
Spiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Etylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Alylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Cyklopropylimetylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Butylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-s-Butylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
(S)-(+)-1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Butylspiro[4-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-sek-Butylspiro[4-aza-indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propyl-5-chlórspiro[7-aza-indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propyl-6-metylspiro[7-azaindolin-3,3'-piperidin]-2-ón
1'-Propylspiro[izoindolin-3,3'-piperidin]-1-ón hydrochlorid
1'-Izopropylspiro[indolin-3,3'-piperidín] hydrochlorid
2,3-Dihydro-1H 1'-propylspiro[tieno[3,2-b]pyrol-3,3'-piperidin]-2-ón
2,3,1',2',3',6'-Hexahydro-1H-spiro[tieno[3,2-b]pyrol-3,3'-pyridin]-2-ón
2,3,1',2',3',6'-Hexahydro-1H-spiro[5,8-diazaindol-3,3'-pyridin]-2-ón
1',2',3'4'-Tetrahydrospiro[indolin-3,3'-(7H)-azepin]-2-ón
1',2',3'4'-Tetrahydrospiro[7-azaindolin-3,3'-(7H)-azepin]-2-ón
1'-Etyl-1',2',3'4'-tetrahydrospiro[4-azaindolin-3,3'-(7H)-azepin]-2-ón
1'-Propylspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón 1'-oxid.
6. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, podľa nárokov 1 až 4, ktorou je
(S)-5-Chlór-7-fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
(S)-5-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón

- (S)-5,6-Dimetylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-6-Metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-5-Chlórspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-5,7-Difluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-7-Chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-7-Fluór-5-metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-5-Metoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón
- (S)-5-Chlórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón
7. Zlúčenina vzorca (S)-5-chlór-7-fluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
8. Zlúčenina vzorca (S)-5-metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
9. Zlúčenina vzorca (S)-5,6-dimetylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
10. Zlúčenina vzorca (S)-6-metylspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
11. Zlúčenina vzorca (S)-5-chlórspiro[7-azaindolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
12. Zlúčenina vzorca (S)-5,7-difluórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
13. Zlúčenina vzorca (S)-7-chlórspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
14. Zlúčenina vzorca (S)-7-fluór-5-metylspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
15. Zlúčenina vzorca (S)-5-metoxyspiro[indolin-3,3'-(1,2,3,6-tetrahydropyridin)]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.
16. Zlúčenina vzorca (S)-5-chlórspiro[indolin-3,3'-piperidin]-2-ón alebo jej terapeuticky prijateľná soľ.

17. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 16, vyznačujúci s tým, že zahrňuje krok

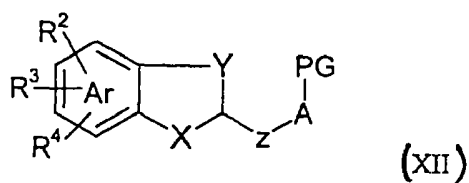
A) cyklizácie zlúčeniny vzorca VII



kde L znamená halogén alebo trifluórmetylsulfonylovú skupinu, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, s použitím paládia ako katalyzátora, pri štandardných podmienkach;

alebo

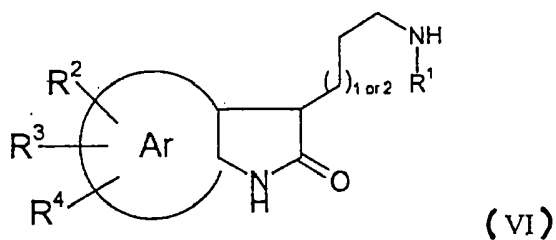
B) cyklizácie zlúčeniny vzorca XII



kde X znamená -NHCO-, -CONH-, -NH-SO₂-, alebo -SO₂NH-, A predstavuje kyslík alebo dusík a PG predstavuje vhodnú chrániacu skupinu, ako je Boc alebo benzyl, ak A znamená dusík a 4-metoxybenzyl, ak A znamená kyslík, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, s použitím formaldehydu pri podmienkach štandardnej Mannichovej reakcie;

alebo

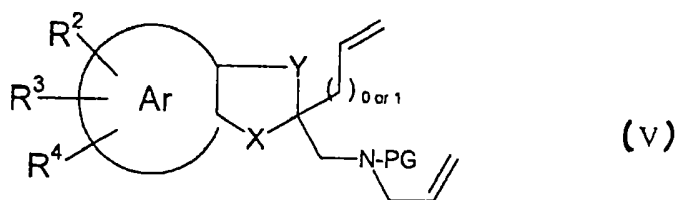
C) cyklizácie zlúčeniny vzorca VI



za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, s použitím formaldehydu, pri podmienkach štandardnej Mannichovej reakcie;

alebo

D) cyklizáciu zlúčeniny vzorca V



kde PG znamená amino-chrániacu skupinu, s použitím komplexu ruténia alebo molybdénu ako katalyzátora, pri štandardných reakčných podmienkach, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom Z znamená $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{-}$ alebo $\text{-CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{-}$.

18. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 16 ako účinnú zložku, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.
19. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 16 na liečenie.
20. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 16 na výrobu lieku na liečenie bolesti.

21. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 16 na výrobu lieku na liečenie neuropatickej alebo centrálnej bolesti.
22. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 20 a 21 na výrobu lieku na orálne použitie.
23. Spôsob liečenia alebo profylaxie bolesti alebo diskomfortu, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje podávanie cicavcovi, vrátane človeka, ktorý potrebuje takéto liečenie, účinného množstva zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 16.
24. Spôsob liečenia alebo profylaxie neuropatickej alebo centrálnej bolesti, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje podávanie cicavcovi, vrátane človeka, ktorý potrebuje takéto liečenie, účinného množstva zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 16.
25. Spôsob podľa niektorého z nárokov 23 a 24, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina sa podáva orálne.
26. Farmaceutický prípravok na použitie pri liečení alebo profylaxii bolesti alebo diskomfortu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje zlúčeninu vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 16, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedilom.
27. Farmaceutický prípravok na použitie pri liečení alebo profylaxii neuropatickej alebo centrálnej bolesti, vyznačujúci sa tým, že obsahuje zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 16, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.
28. Farmaceutický prípravok podľa niektorého z nárokov 18, 26 a 27, na orálne podávanie.