

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

3722-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9525963**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 08. 97**
(Věstník č. 8/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 209/34
C 07 D 209/38
C 07 D 403/06
C 07 D 401/06
C 07 D 403/14
C 07 D 401/14
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14
A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

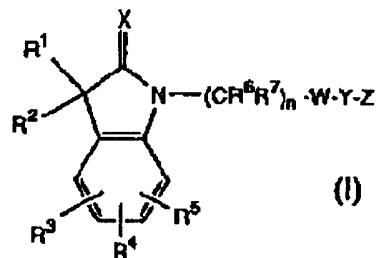
LILLY INDUSTRIES LIMITED, Basingstoke,
GB;

(72) Původce:

Gallagher Peter Thaddeus, Yateley, GB;
Owton William Martin, Lighwater, GB;
Smith Colin William, Bracknell, GB;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;

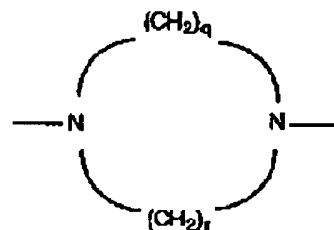
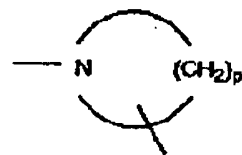


(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické sloučeniny

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterých je R^1 a R^2 vodík, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio, halogen, $PhCR''R'$ - kde Ph je volitelně substituovaný fenyl a R' a R'' jsou vodík nebo C_{1-4} alkyl nebo R^1 a R^2 společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, tvoří skupinu C_{3-6} cykloalkyl, CO, CNOR' kde R' je vodík nebo C_{1-4} alkyl, R^3 , R^4 a R^5 značí vodík, halogen, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkyl-CO-, C_{1-4} alkyl-S(O)_m-, kde m je 0, 1 nebo 2, R' R'' N-SO₂-, -COOR', -CONR''R', -NR'R'', -N(OR')COOR'', -COR', -NHSO₂R', kde R' a R'' jsou vodík nebo C_{1-4} alkyl, R^6 a R^7 značí vodík nebo C_{1-4} alkyl a n je 1 do 6, X je kyslík nebo síra, W je skupina W' nebo W'', kde p je od 4 do 7 a q a r jsou každé od 1 do 3, Y je CO nebo -CH(OH)-, a Z je volitelně substituovaný fenyl nebo volitelně substituovaný heteroaryl a jejich soli a estery.



Farmaceutické sloučeniny

Oblast techniky

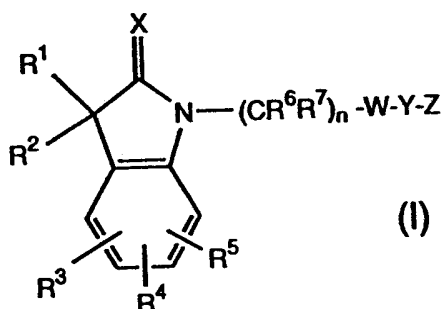
Vynález se týká farmaceutických sloučenin, jejich přípravy a použití.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny typu indolu-2-onu jsou popsány v literatuře, že mají potenciální použití jako analgetika nebo pro léčení rozpoznávacích onemocnění nebo jako inhibitory cholinesterázy, jako např. v J. Med. Chem. 1991, 34, 827-841, WO 93/12085 a CA 119: 22564t.

Podstata vynálezu

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají vzorec (I):



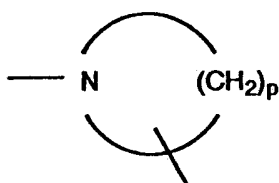
ve kterém je R^1 nebo R^2 každé vodík, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio, halogen, Ph, $PhCR'R''$ - kde Ph je volitelně substituovaný fenyl a R' a R'' jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl, nebo R^1 a R^2 společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, tvoří C_{3-6} cykloalkyl skupinu, $>C=O$, $>C=NOR'$, kde R' je vodík nebo C_{1-4} alkyl,

R^3 , R^4 a R^5 jsou každé vodík, halogen, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkyl-CO-, C_{1-4} alkyl-S(O) $_m$ -, kde m je 0, 1 nebo 2, $R'R''N-SO_2$ -, $-COOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'R''$, $-N(OR')COOR''$, $-COR'$, $-NHSO_2R'$, kde R' a R'' jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl,

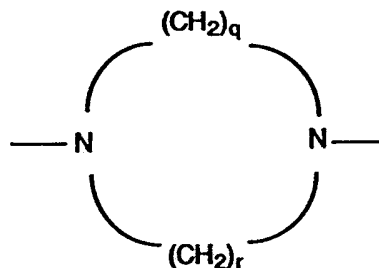
R^6 a R^7 jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl a n je od 1 do 6,

X je kyslík nebo síra,

W je skupina W' nebo W'',



W'



W''

kde p je od 4 do 7 a q a r jsou každé od 1 do 3,

Y je $>\text{CO}$ nebo $-\text{CH}(\text{OH})-$,

a

Z je volitelně substituovaný fenyl nebo volitelně substituovaný heteroaryl,

a jejich soli a estery.

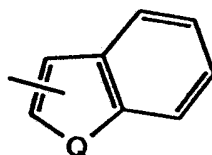
Udává se, že sloučeniny z tohoto vynálezu se používají pro léčení onemocnění centrálního nervového systému. Jsou aktivní v testech, které indikují serotoergickou modulaci.

Ve výše zmíněném vzorci (I), C_{1-4} alkyl skupina zahrnuje methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl a terc-butyl skupinu a výhodné jsou skupiny methyl nebo ethyl. C_{1-4} alkoxy skupina je taková alkyl skupina, která je přes kyslíkový atom připojena ke kruhu a halogenový atom je s výhodou chlor, brom, nebo fluor, zvláště chlor nebo fluor. Substituovaná fenyl skupina je fenyl, který je substituován jedním nebo více, například od jednoho do tří, substituenty, které se volí ze C_{1-4} alkylu, zvláště methyl, z C_{1-4} alkoxy, zvláště methoxy a ethoxy, z hydroxy, nitro, kyano, halogen skupiny, zvláště chlor nebo fluor, z trihalogen-methyl skupiny, zvláště trifluormethyl, a z karboxy a C_{1-4} alkoxy-karbonyl skupiny.

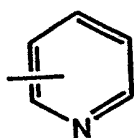
Heteroaryl skupina má jeden nebo více hetero atomů, které se volí například z kyslíku, dusíku, síry a s výhodou obsahují od 5 do 10 uhlíkových atomů. S výhodou obsahuje heteroaryl skupina jeden heteroatom a je vzorce:



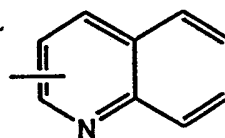
kde Q je -O-, -S-, nebo -NR- a R je vodík nebo C₁₋₆alkyl. Podobně heteroaryl skupina obsahuje připojený benzenový cyklus jako například :



Další heteroaryl skupiny zahrnují skupiny vzorců:



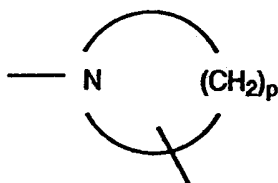
a



Když n je větší než 1, hodnoty R⁶ a R⁷ nemusí být identické v každé se opakující methylenové jednotce.

Dává se přednost sloučeninám, které mají jednu nebo více následujících charakteristik:

- (i) X je kyslík
- (ii) R¹ a R² jsou každé vodík, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylthio nebo benzyl
- (iii) R¹ a R² jsou obě methyl
- (iv) R¹ je vodík a R² je methyl
- (v) R³, R⁴ a R⁵ jsou každé vodík, halogen nebo C₁₋₄alkyl
- (vi) R⁶ a R⁷ jsou obě vodík
- (vii) n je 2
- (viii) W je

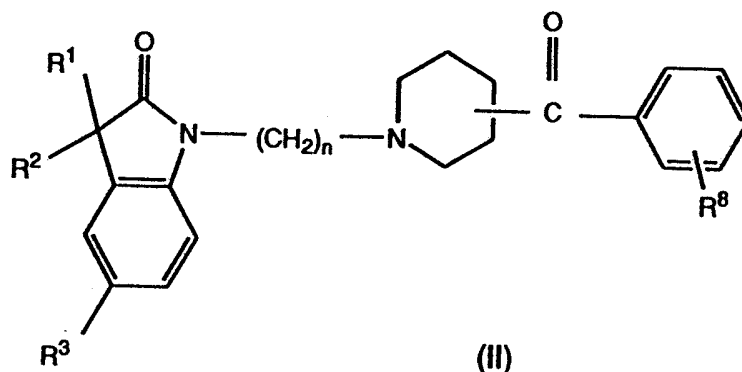


(ix) p je 5

(x) Y je $>C=O$

(xi) Z je volitelně substituovaný fenyl

Preferovaná skupina sloučenin má vzorec (II):



s výhodou je to taková sloučenina, kde R^1 a R^2 jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl, R^3 je vodík, C_{1-4} alkyl nebo halogen, n je 2 a R^8 je vodík nebo halogen. S výhodou je benzoyl substituent připojen k piperidinylovému kruhu v poloze 4. Zejména se dává přednost skupině, ke které jsou obě R^1 a R^2 vodík a R^3 je vodík nebo fluor, n je 2 a R^8 je halogen, s výhodou fluor, a jejich soli.

Je třeba si uvědomit, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů, které dávají vzniknout isomerům. Sloučeniny se běžně připravují jako racemické směsi a jako takové se běžně používají, ale jednotlivé isomery je možné izolovat běžnými technikami, jestliže je to požadováno. Takové racemické směsi a jednotlivé optické isomery tvoří část tohoto vynálezu. Dává se přednost použití enantiomerně čistých forem.

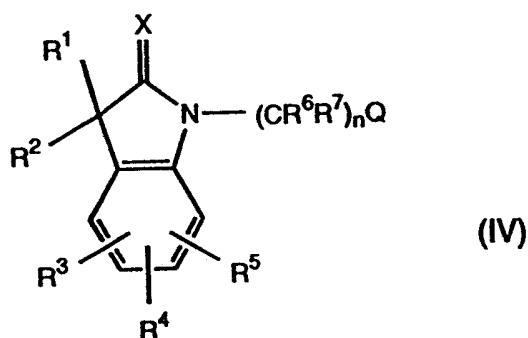
Je ovšem možné připravit soli a estery sloučenin z tohoto vynálezu a tyto soli a estery se zahrnují do vynálezu. Soli jsou s výhodou farmaceuticky přijatelné, netoxické adiční soli s vhodnými kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny jako například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, sírová nebo fosforečná nebo organické kyseliny jako jsou organické

hydroxymaleinová, fumarová, jablečná, vinná, citronová, salicylová, o-acetoxybenzoová, nebo organické sulfonové kyseliny jako je kyselina 2-hydroxyethansulfonová, p-toluensulfonová nebo 2-naftalensulfonová.

Mimo těchto farmaceuticky přijatelných solí jsou ve vynálezu zahrnuty ještě další soli. Slouží jako intermediáty v čištění sloučenin nebo v přípravě jiných, například farmaceuticky přijatelných solí, nebo se používají pro identifikaci, charakterizaci nebo čištění.

Sloučeniny se také mohou používat ve formě esteru, jak esteru povahy aromatické, tak alifatické. Nejvíce se dává přednost alkyl esterům odvozeným od C₁₋₄alkanolů, zvláště methyl a ethyl esterům.

Vynález také obsahuje způsob výroby výše zmíněné sloučeniny vzorce (I), který zahrnuje reakci sloučeniny vzorce H-W-Y-Z (III) se sloučeninou vzorce:

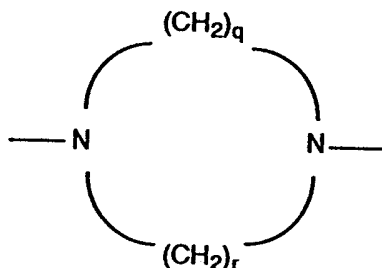


kde substituenty jsou popsány výše a Q je odstupující skupina, například halogen, mesylát nebo tosylát.

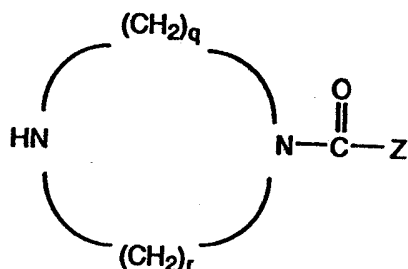
Reakce s výhodou probíhá v inertním organickém rozpouštědle jako je například methylisobutylketon nebo acetonitril a při teplotě od 80 do 110°C. Reakce se provádí za alkalických podmínek za použití, například, uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného.

Sloučeniny vzorce (III) jsou také známy nebo se připravují způsoby v tomto oboru známými.

V případě sloučenin, ve kterých je W:

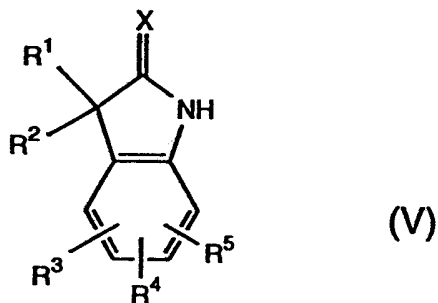


se tyto sloučeniny připravují reakcí cyklického aminu s částečně chráněným dusíkovým atomem a fenyl nebo heteroarylkarbonyl halogenidem. Následuje odstranění chránicí skupiny a reakce poskytne sloučeniny vzorce:



Jestliže se sloučenina dále volitelně redukuje poskytuje sloučeninu vzorce (III), ve které je Y -CH(OH)-.

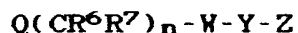
Sloučeniny vzorce (IV) jsou také známy, nebo se připravují v tomto oboru známými způsoby jako je například reakce sloučeniny vzorce:



se sloučeninou $Q'(CR^6R^7)_nQ$, kde Q' je také odstupující skupina.

Alternativní cesta přípravy sloučenin z tohoto vynálezu se skládá z analogické zpětné kondenzace základních složek molekuly.

ly jako je například reakce výše uvedené sloučeniny vzorce (V) se sloučeninou vzorce:



Tyto reagenty se připraví výše uvedenými způsoby nebo analogickými metodami.

Jak je uvedeno výše, sloučeniny z tohoto vynálezu vykazují aktivitu na centrální nervový systém. Sloučeniny jsou aktivní na serotoninové, 5-HT_{1Dα} receptory. Jejich vazebná aktivita se demonstruje testy, které jsou popsány v Zgombick, J.M. a kol., Molecular Pharmacology Vol.40 1992, strana 1036 - 1042 a sloučeniny z tohoto vynálezu, které jsou popsány v následujících příkladech mají K_i od 2nM do 5 000nM. Některé ze sloučenin, například sloučeniny vzorce III, vykazují také vazebnou aktivitu na 5-HT_{1Dβ} receptory. Sloučeniny jsou dále aktivní na 5-HT_{2A} receptory, jak se ukázalo v testech, které jsou popsány Leysen, J.E. a kol., Molecular Pharmacology Vol. 21 1981, strana 301-314.

Kvůli své selektivní afinitě k 5-HT receptorům se sloučeniny z tohoto vynálezu jeví jako nejlepší v léčení různých stavů jako je obezita, bulimie, alkoholismus, bolest, deprese, hypertenze, stárnutí, ztráta paměti, sexuální dysfunkce, úzkosti, schizofrenie, gastrointestinální onemocnění, bolesti hlavy, kardiovaskulární onemocnění, při ukončení kouření, závislosti na drogách, zvracení, Alzheimerova nemoci a onemocnění spánku.

Sloučeniny z tohoto vynálezu jsou účinné v širokém rozmezí dávkování, aktuální dávka, která se podává, je závislá na takových faktorech jako je zejména použitá sloučenina, podmínky působení a typ a velikost savce, který se léčí. Však potřebná dávka normálně spadá do rozsahu od 0,01 do 20 mg/kg za den, například při léčení dospělých lidí se používají dávky od 0,5 do 100 mg za den.

Sloučeniny z tohoto vynálezu se normálně podávají orálně nebo injekčně a pro tyto účely se sloučeniny obvykle používají ve formě farmaceutického přípravku. Tyto přípravky se připravují ve farmacii známými způsoby a obsahují nejméně jednu aktivní

sloučeninu.

Podle toho tedy vynález zahrnuje farmaceutický přípravek, který obsahuje jako aktivní složku sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její solvát, společně s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou. Při přípravě přípravků z tohoto vynálezu se aktivní složka obvykle mísí s nosičem, nebo se nosičem ředí nebo je uzavřena v nosiči, který může být ve formě kapslí, oplátek, papíru nebo jiného obalu. Pomocná látka může být tuhá, polotuhá nebo kapalná, a slouží jako pojivo, pomocná látka nebo medium pro aktivní složku. Některé příklady vhodných pomocných látek jsou laktosa, dextrosa, sacharosa, sorbitol, mannitol, škroby, arabská guma, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatina, sirup, methylcelulosa, methyl a propyl ester kyseliny hydroxybenzoové, talek, stearát hořečnatý nebo olej. Přípravky z tohoto vynálezu, jestliže se požaduje, mohou být formulovány tak, aby poskytly rychlé, udržované nebo opožděné uvolňování aktivní složky při podávání pacientovi.

V závislosti na cestě podávání se předchozí přípravky formulují jako tablety, kapsle nebo suspenze pro orální použití a jako injekční roztoky nebo suspenze pro parenterální použití nebo jako čípky. S výhodou jsou přípravky formulovány ve formě dávkové jednotky, každá dávka obsahuje od 0,5 do 100 mg, ještě obvykleji od 1 do 100 mg aktivní složky.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady dokládají vynález:

Příklad 1

3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

3,3-dimethylindol-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (6,3g, 40mmol) se rozpustí v suchém dimethylformanidu pod dusíkem a za teploty místnosti. Přidá se hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 1,8g, 45 mmol) a směs se míchá pokud se uvolňuje plyn. Přidá se 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyran (7,5g, 42mmol) a jodid sodný (0,6g, 4mmol) a směs se zahřívá na 75° C 15 ho-

din. Přidá se voda a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Látka se rozpustí v ethylacetátu a promyje (3x) vodou, suší se (MgSO_4), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se převede do methanolu, přidá se p-toluensulfonová kyselina (0,75g, 4mmol) a směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, rozpustí v ethylacetátu, promyje (3x) vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se (MgSO_4), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se čistí chromatografií na silikagelu (eluent hexan/ethylacetát) a poskytne 3,3-dimethyl-1-(2-hydroxy-1-ethyl)indol-2(3H)-on, který byl charakterizován ^1H NMR a HS.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,4 (6H s), 3,05 (1H, pás), 3,95 (4H s), 6,96 (1H d), 7,04 (1H t), 7,12 (2H m).

HS vykazuje (MH^+) základní pík 206.

3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (2,05g, 10mmol) a triethylamin (1,1g, 10,9mmol) se rozpustí v dichlormethanu pod dusíkem a ochladí se lázní voda/led na méně než 5°C . Přidá se methansulfonylchlorid (1,3g, 11,3mmol) a směs se míchá za chlazení 1 hodinu. Směs se promyje zředěnou chladnou kyselinou chlorovodíkovou, suší se (MgSO_4), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se rozpustí v suchém acetonitrilu, přidá se p-toluensulfonát 4-fluorbenzoylpiperidinu (Acros, 2,83g, 11,7mmol), uhličitan draselný (3g, 21,7mmol) a jodid draselný (0,15g, 0,9mmol). Směs se intenzivně míchá a zahřívá pod mírným refluxem 2 dny. Směs se nalije do chloroformu, promyje vodou, suší (MgSO_4) a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Výsledný olej se smísí s 5N kyselinou chlorovodíkovou až se oddělí bílá pevná látka. Tato látka se krystaluje z ethanolu a poskytne monohydrochlorid 3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu.

Teplota tání $236 - 238^\circ\text{C}$.

Příklad 2

3-methyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

1,3-dihydro-2H-indol-2-on (3,3g, 25mmol) a tetramethylethylen-diamin (6,4g, 55mmol) se rozpustí v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu pod dusíkem a ochladí se na -75°C v lázni aceton/suchý led. Přidá se n-butyllithium (2,5M, 22ml, 55mmol) a směs se míchá při -75°C 30 minut. Přidá se methyljodid (3,57g, 25mmol) a směs se ponechá ohřát na -20°C, pak se směs znovu ochladí na -75°C a přidá se dimethyldisulfid (2,35g, 25mmol) a směs se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (5ml) a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku na žlutý olej. Kolonová chromatografie na silikagelu (eluent ethylacetát/hexan) poskytne 3-methyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako žlutý olej, který ztuhne stáním.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61 (3H s), 1,91 (3H s), 6,96 (1H d), 7,04 (1H t), 7,12 (2H m), 8,05 (1H pás).

1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-methyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu tak, jak je popsáno v příkladu 1.

HS vykazuje základní pík (MH⁺) 238.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-3-methyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxy-1-ethyl)-3-methyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin to-sylát jak je popsáno v příkladu 1.

Teplota tání 198-201°C.

Příklad 3

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-3-methyl-3-

-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (1,42g, 3,3mmol) se rozpustí v ethanolu, přidá se Raney nikl a směs se míchá při teplotě místnosti až se TLC určí, že reakce proběhla kompletně. Směs se zfiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí kolonovou chromatografií na silikagelu (eluent ethylacetát/hexan). Výsledný čistý olej se rozpustí v ethanolu, přidá se ethanolický HCl a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a poskytne bílou tuhou látku, která se rekrystaluje z 2-propanolu a poskytne 1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll]-1-ethyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid. Teplota tání 209-211°C.

Příklad 4

3-benzyl-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (4g, 18,25mmol) (připravený z 1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a benzaldehydu podle metody popsané Daisley a Walker, J. Chem. Soc. (C) (1971), strana 1373) a tetramethylethylendiamin (4,5g, 38,7mmol) se rozpustí v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu pod dusíkem a ochladí na -75°C v lázni aceton/suchý led. Přidá se n-butyllithium (2,5M, 20ml, 50mmol) a směs se míchá při -75°C 30 minut. Přidá se dimethyldisulfid (1,65g, 17,6mmol) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (5ml) a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku na žlutý olej. Kolonová chromatografie na silikagelu (eluent ethylacetát/hexan) poskytne 3-methylthio-3-fenylmethyl-2,3-dihydro-2H-indol-2-on jako žlutý olej, který stáním tuhne.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,91 (3H s), 3,25 (1H d), 3,42 (1H d), 6,76 (1H d), 6,94 (1H t), 7,12 (5H m), 7,20 (1H t), 7,28 (1H t), 8,08 (1H pás).

1-(2-hydroxyethyl)-3-methylthio-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-methylthio-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a z 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu jak je popsáno v příkladu 1.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 314.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-methylthio-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3-methylthio-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát, jak je popsáno v příkladu 1. Teplota tání 182-184°C.

Příklad 5

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se redukcí Raney niklem z 1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-methylthio-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu, jak je popsáno v příkladu 4.

Teplota tání 213-216°C.

Příklad 6

3-methyl-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (4g, 18,25mmol) (připravený z 1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a benzaldehydu podle metody Daisley a Walker, J.Chem.Soc. (C) (1971), strana 1373) a tetramethylethyldiamin (4,5g, 38,7mmol) se rozpustí v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu pod dusíkem a ochladí se na -75°C v lázni aceton/suchý led. Přidá se n-butyllithium (2,5M, 20ml, 50mmol) a směs se míchá při -75°C 30 minut. Pak se přidá methyljodid (2,84g, 20mmol) s směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (5 ml) a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku na žlutý olej. Kolonová chromatografie na sílka-gelu (eluent ethylacetát/hexan) poskytne 3-methyl-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako žlutý olej, který tuhne stáním.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 238 a pík ($M+NH_4^+$) 255.

3-benzyl-1-(2-hydroxy-1-ethyl)-3-methylindol-2(3H)-on

Připravuje se 3-benzyl-3-methylindol-2(3H)-onu a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 282.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll]-1-ethyl)-3-methyl-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.
Teplota tání 204-207°C.

Příklad 7

3-ethyl-1-(hydroxyethyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-ethyl-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (připraveného metodou, která je popsána v Endler, Becker, Organic Syntheses Coll.vol. 4, strana 657) a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.
HS vykazuje základní pík (MH^+) 220.

3-ethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll]-1-ethyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát, jak je popsáno výše.
Teplota tání 210-212°C.

Příklad 8

3-(1-methylethyl)-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-(1-methylethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (připraveného z 1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a acetonu metodou podle Daisley a Walker, J. Chem. Soc. (C) (1971), strana 1373) a to metodou popsanou výše pro 3-methylthio-3-fenylmethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.
HS vykazuje základní pík (M^+) 222.

1-(2-hydroxyethyl)-3-(1-methylethyl)-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-(1-methylethyl)-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a

2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 266.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-(1-methyl-ethyl)-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3-(1-methylethyl)-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.

Teplota tání 150-152°C.

Příklad 9

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-(1-methyl-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se redukcí Raney niklem z 1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-(1-methyl-ethyl)-3-methylthio-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu, jak je popsáno výše.

Teplota tání 207-209°C.

Příklad 10

5-brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (1,12g, 6,95mmol) se rozpustí v chloroformu a míchá při teplotě místnosti pod dusíkem. Přidá se brom (1,12g) a směs se zahřívá za refluxu až do ukončení vývoje HBr a až se roztok bromu odbarví. Roztok se promyje roztokem disiřičitanu sodného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se ($MgSO_4$), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku a získá se 5-brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako žlutá pevná látka.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 (6H s), 6,8 (1H d), 7,3 (2H m), 7,9 (1H pás)

5-brom-3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 5-brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (6H s), 3,05 (1H pás), 3,95 (4H s), 6,8 (1H d), 7,3 (2H m).

5-brom-3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 5-brom-3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát. Teplota tání 208-211°C.

Příklad 11

3,3-dimethyl-5-methansulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

5-brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (2g, 8,3mmol) se rozpustí v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu s tetraethylethylendianinem (2g, 17,2mmol) pod dusíkem a ochladí se -75°C. Přidá se n-butyllithium v hexanu (2,5M, 8ml, 20mmol) a směs se míchá při -75°C 40 minut. Přidá se dimethyldisulfid (1g, 10,6mmol) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (5ml) a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, výsledný olej se převede do dichlormethanu, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, suší (MgSO_4), zfiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se převede do kyseliny octové, přidá se peroxoboritan sodný (7g, 45mmol) a směs se ohřívá na 50°C přes noc. Směs se pak nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí 2N roztokem hydroxidu sodného, suší (MgSO_4), zfiltrují a zkoncentrují za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie na silikagelu (eluent ethylacetát/hexan) poskytne 3,3-dimethyl-5-methansulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako bledě žlutou pevnou látku.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 240 a pík ($\text{M}+\text{NH}_4$) 257.

3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-methansulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3,3-dimethyl-5-methansulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (6H s), 2,5 (1H pás), 3,05 (3H s), 3,95 (4H s), 7,18 (1H d), 7,76 (1H s), 7,84 (1H d).

3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl])-5-methansulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-methansulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.

Teplota tání 223-226°C.

Příklad 12

3,3-dimethyl-5-fluor-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (2,4g, 15,9mmol) (připravený podle metody popsané v Clark a kol., Synthesis (1991), 871) se rozpustí v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu s tetramethylethyldiaminem (3,7g, 31,9mmol) pod dusíkem a ochladí se -75°C. Přidá se n-butyllithium (2,4 ekvivalentu) a směs se míchá při -75°C 40 minut. Přidá se methyljodid (9g, 63mmol) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 2 hodinách míchání při této teplotě se přidá voda (5ml) a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, výsledný olej se převede do dichlormethanu, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, suší (MgSO₄), zfiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku na žlutý olej. Tento olej se rozpustí v N-methylpyrrolidonu a míchá se pod dusíkem za teploty místnosti. Přidá se hydrid sodný (0,625g, 15,6mmol) a směs se míchá dokud se uvolňuje plyn. Přidá se 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyran (2,5g, 15mmol) a jodid sodný (0,1g, 0,66mmol) a směs se zahřívá na 75°C 15 hodin. Přidá se voda a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Látka se převede do ethylacetátu, promyje (3x) vodou, suší (MgSO₄), zfiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se převede do methanolu, přidá se p-toluensulfonová kyselina (0,1g, 0,5mmol) a směs se míchá za teploty místnosti 12 hodin. Směs se pak zkoncentruje za sníženého tlaku, rozpustí v ethylacetátu, promyje se (3x) vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší (MgSO₄), zfiltruje se a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Výsledný olej se čistí kolonovou chromatografií na silikagelu (eluent hexan/ethylacetát) a poskytne 3,3-dimethyl-5-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako žlutý olej.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 224 a pík ($M+NH_4$) 241.

3,3-dimethyl-5-fluor-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 3,3-dimethyl-5-fluor-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát, jak je posáno výše.

Teplota tání 221-223°C.

Příklad 13

5,6-difluor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

3,4-difluoracetonitril (5g, 32,7mmol) se za míchání a chlazení v lázni voda/led po kapkách přidá do 90% dýmavé kyseliny dusičné. Po 15 hodinách míchání se směs nalije do vody, zneutralizuje se hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se suší ($MgSO_4$), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se rozpustí v komplexu fluoridu boritého a kyseliny octové (30ml), přidá se voda (1ml) a směs se zahřívá k refluxu 3 hodiny. Směs se pak nalije do vody, pH se upraví na hodnotu 4 a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se suší ($MgSO_4$), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledná olejnatá pevná látka se rozpustí v kyselině octové, přidá se práškové železo a směs se zahřívá 1 hodinu k refluxu. Směs se pak zfiltruje přes celit a zkoncentruje za sníženého tlaku na tmavý olej. Kolonová chromatografie na silikagelu (eluent chloroform/methanol) poskytne 5,6-difluor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako oranžovou pevnou látku.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3,58 (2H s), 6,7 (1H dd), 7,05 (1H dd), 8,65 (1H pás).

5,6-difluor-3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 5,6-difluor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,38 (6H s), 3,20 (1H pás), 3,84 (4H m), 6,7

(1H dd), 7,03 (1H dd).

5,6-difluor-3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se

z 5,6-difluor-3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát

a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát, jak je popsáno výše.

Teplota tání 223-225°C.

Příklad 14

3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se

z 3,3-dimethyl-4-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (přípraveného podle metody Clark a kol. Synthesis (1991), 871).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,42 (6H s), 2,8 (1H pás), 3,75 (4H m), 3,8 (3H s), 6,57 (2H t), 7,06 (1H dd).

3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-4-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se

z 3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.

Teplota tání 224-227°C.

Příklad 15

1-(2-hydroxyethyl)-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (přípraveného podle metody popsané v Endler a Becker, Organic Syntheses Coll. vol. 4, strana 657).

HS vykazuje základní pík (MH⁺) 220 a pík (M+NH₄) 237.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se
z 1-(2-hydroxyethyl)-3,3,5-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu
přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.
Teplota tání 228-230°C.

Příklad 16

5-chlor-3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-
-2-on

Připravuje se
z 5-chlor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (připraveného
podle metody popsané v Endler a Becker, Organic Syntheses Coll.
vol. 4, strana 657).

^1H NMR d 1,39 (6H s), 3,05 (1H pás), 3,95 (4H s), 6,8 (1H d),
7,3 (2H m).

5-chlor-3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll]-1-
-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se
z 5-chlor-3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-
-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.
Teplota tání 175-176°C.

Příklad 17

1-(2-hydroxyethyl)-3,3,7-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3,3,7-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu
(připraveného metodou popsanou v Endler, Becker, Organic
Syntheses Coll. vol. 4, strana 657).

HS vykazuje základní pík (MH^+) 220 a pík ($\text{M}+\text{NH}_4$) 237.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll]-1-ethyl)-3,3,7-trime-
thyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se
z 1-(2-hydroxyethyl)-3,3,7-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu
přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.
Teplota tání 150-152°C.

Příklad 18

3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3,3-dimethyl-5-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (přípraveného metodou popsanou v Endler, Becker, Organic Syntheses Coll. vol. 4, strana 657).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (6H s), 3,05 (1H pás), 3,82 (3H s), 3,95 (4H s), 6,8 (1H d), 7,3 (2H m).

3,3-dimethyl-1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl])-5-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 3,3-dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát.

Teplota tání 117,5-118°C.

Příklad 19

3,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on
a 3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravují se z N-isobutyl-3-methylfenylhydrazidu podle metody popsané v Endler, Becker, Organic Syntheses Coll. vol. 4, strana 657 a oddělují se preparativní HPLC.

Teplota tání: 3,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on 133°C

3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on 178°C.

1-(2-hydroxyethyl)-3,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (přípraveného podle metody popsané v Endler, Becker, Organic Syntheses Coll. vol. 4, strana 657), jak je popsáno výše.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 220 a pík ($\text{M}+\text{NH}_4$) 237.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl])-3,3,4-trimethylindol-2(3H)-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3,3,4-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát, jak je

popsáno výše.

Teplota tání 211-214°C.

Příklad 20

1-(2-hydroxyethyl)-3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (přípraveného podle metody popsané v Endler, Becker, Organic Syntheses Coll. vol 4, strana 657), jak je popsáno výše.

HS vykazuje základní pík (MH^+) 220 a pík ($M+NH_4$) 237.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3,3,6-trimethyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát, jak je popsáno výše.

Teplota tání 198,5-200,5°C.

Příklad 21

1-(2-chlorethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

1-(2-chlorethyl)-1H-indol-2,3-dion (5,24g) (C.A. reg. číslo 77218-99-6) se suspenduje v kyselině octové (50ml) a hydrogenuje se při 410 kPa při pokojové teplotě v přítomnosti 70% kyseliny chloristé (0,2ml) a 5% paladia na uhlí (1g) 24 hodin. Čirý roztok se zfiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Látka se čistí chromatografií na silikagelu (eluent chloroform) a získá se 1-(2-chlorethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako bílá pevná látka.

Teplota tání 74°C.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on hydrochlorid

1-(2-chlorethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (1,95g) a p-toluensulfonát 4-fluorbenzoylpiperidinu (4,1g) se přidá do roztoku uhličitanu sodného (3,18g) a vody (20ml). Směs se mechanicky míchá 9 hodin za refluxu. Horký roztok se ochladí v lázni voda/led a tvrdá pevná látka se rozláme a zfiltruje, promyje vodou a suší. Pevná látka se čistí chromatografií na

silikagelu (eluent chloroform-1%methanol) a získá se olej. Čistá volná báze se rozpustí v trošce chloroformu, přidá se ethanolický HCl, roztok se odpaří k suchu a rozmělní se s etherem a získá se 1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid jako pevná bílá látka.

Teplota tání 206-213°C.

Příklad 22

1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1H-indol-2,3-dion

5-fluor-1H-indol-2,3-dion (8,92g) se rozpustí v dimethylformamidu (60ml). Po částech a za míchání a chlazení v lázni voda/led se přidá hydrid sodný (60% disperze v oleji) a směs se míchá dokud se vyvíjí plyn. Po kapkách se přidá 1-brom-2-chlorethan (5,4ml, 9,3g). Směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin a pak se reakce ukončí nalitím do vody a extrahuje se do chloroformu. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, suší (MgSO₄), zfiltrují se a zkoncentrují za sníženého tlaku. Výsledný olej se čistí chromatografií na silikagelu (eluent chloroform) a získá se 1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1H-indol-2,3-dion jako červená pevná látka.

Teplota tání 103°C.

1-(2-chlorethyl)-1,3-dihydro-5-fluor-2-oxo-2H-indol-3-spiro-2'-1,3-dithian

Roztok 1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1H-indol-2,3-dionu (2,27g) a propandithiolu (1,1ml) v chloroformu se po kapkách přidá k míchanému roztoku etherátu fluoridu boritého (1,2ml), kyseliny octové (2,2ml) a chloroformu (10ml), který se během přidávání udržuje za mírného refluxu. Po reakční době 1,5 hodiny se směs ochladí, promyje vodou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se (MgSO₄) a zfiltruje se přes vrstvu flash silikagelu (eluent chloroform). Spojené frakce se odpaří za sníženého tlaku a rozmělní se s etherem a získá se 1-(2-chlorethyl)-1,3-dihydro-5-fluor-2-oxo-2H-indol-3-spiro-2'-1,3-thian.

Teplota tání 122°C.

Příklad 23

1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

1-(2-chlorethyl)-1,3-dihydro-5-fluor-2-oxo-2H-indol-3-spiro-2'-1,3-dithian (2,08g) se rozpustí ve směsi ethanolu (30ml) a tetrahydrofuranu (20ml). Přidá se Raney nikl a směs se zahřívá k refluxu s intenzivním mícháním 3 hodiny. Ochlazený roztok se zfiltruje, odpaří za sníženého tlaku a látka se rozmělní s etherem a získá se 1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako bílá pevná látka.

Teplota tání 127°C.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on hydrochlorid

1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (0,15g, 0,737mmol), p-toluensulfonát 4-fluorbenzoylpiperidinu (0,307g, 0,811mmol) a uhličitan sodný (0,258g, 2,19mmol) ve vodě (5ml) se zahřívají za refluxu s magnetickým mícháním 16 hodin. Přidá se ochlazený ethylacetát (10ml) a směs se míchá 2 hodiny, ethylacetát se oddělí, vodná vrstva se extrahuje dalším ethylacetátem (2x20ml), spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄), zfiltrují a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se pevná látka, která se chromatografuje na silikagelu (eluent ethylacetát) a dostane se pevná látka (148mg). 100mg této látky se konvertuje na hydrochlorid trimethylsilylchloridem (0,033ml) v methanolu (8ml) a získá se 1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-5-fluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on hydrochlorid.

Teplota tání 221-223°C.

Příklad 24

1-(2-chlorethyl)-3,3-difluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

1-(2-chlorethyl)-1H-indol-2,3-dion (1,1g, 5,2mmol) (C.A. reg. číslo 77218-99-6) se zahřívá pod dusíkem v diethylaminotrifluoridu siřičitým [(C₂H₅)₂NSF₃] (3ml) na 65°C. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší (MgSO₄), zfiltruje a dostane se

1-(2-chlorethyl)-3,3-difluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on jako tmavý olej.

HS vykazuje pík 231 a pík (MH⁺) 233.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3,3-difluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

1-(2-chlorethyl)-3,3-difluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (0,85g, 3,67mmol), p-toluensulfonát 4-fluorbenzoylpiperidinu (1,4g, 3,68mmol), uhličitan draselný (1,2g, 8,7mmol) a jodid draselný (0,1g, 0,6mmol) se rozpustí v N-methylpyrrolidonu a za míchání se zahřívají na 85°C 6 hodin. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem, suší (MgSO₄), zfiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný olej se čistí chromatografií na silikagelu (eluent hexan/ethylacetát) a získá se žlutý olej. Olej se rozpustí v ethanolu, přidá se ethanolický HCl a směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a získá se bílá pevná látka, která se rozpustí v horkém ethylacetátu a chladí se až se srazí bílá pevná látka. Oddělí se filtrací a získá se 1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3,3-difluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid.

Teplota tání 202-205°C.

Příklad 25

1-(2-chlorethyl)-3,3,5-trifluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 1-(2-chlorethyl)-5-fluor-1H-indol-2,3-dionu a diethylaminotrifluoridu siřičitého.

HS vykazuje pík 249 a pík (MH⁺) 251.

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3,3,5-trifluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se

z 1-(2-chlorethyl)-3,3,5-trifluor-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a 4-fluorbenzoylpiperidinu.

Teplota tání 209-212°C.

Příklad 26

1-acetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

1,3-dihydro-2H-indol-2-on (35,6g, 0,268mol) se suspenduje v an-

hydridu kyseliny octové (30ml) a směs se refluxuje 20 hodin. Zfiltruje se a promyje diethyletherem (50ml), suší se ve vakuu při 80°C a získá se pevná látka.

3-spirocyclopropyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

1-acetyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (15.0g, 85,7mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (180ml) a přidá se k suspenzi hydridu sodného (60% disperze v oleji, 7,2g, 4,32g, 0,18mol) v dimethylformamidu (30ml). Po 30 minutách se přidá 1,2-dibromethan (17,71g, 94,27mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Přidá se ještě část hydridu sodného (1,4g, 0,84g, 14mmol) a po ní ještě 1,2-dibromethan (4g, 21,96mmol) a míchá se ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a látka se smísí s vodou (100ml) a extrahuje ethylacetátem (2x150ml), organická vrstva se oddělí a suší (MgSO₄), zfiltruje a zkoncentruje ve vakuu a získá se olej, který se dále čistí kolonovou chromatografií na silikagelu (eluent ethylacetát/hexan) a poskytne olej.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (2H m), 1,78 (2H m), 6,82 (1H d), 7,02 (2H m), 7,22 (1H m), 9,0 (1H pás).

Příklad 27

1-(2-hydroxyethyl)-3-spirocyclopropyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-spirocyclopropyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (2H m), 1,78 (2H m), 3,85 (4H m), 6,82 (1H d), 7,02 (2H m), 7,22 (1H m).

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-1-ethyl)-1,3-dihydro-3-spiro-1-cyklopropyl-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3-spirocyclopropyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát. Teplota tání 238-240°C.

Příklad 28

1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-3-fenyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on

Připravuje se z 3-methyl-3-fenyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu (přípraveného podle metody popsané v Endler, Becker, Organic Syntheses Coll. Vol 4, strana 657) a 2-(2-chlorethoxy)tetrahydro-2H-pyranu.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,78 (3H s), 6,82 (1H d), 7,02 (2H m), 7,22 (1H m), 7,3 (5H m), 9,25 (1H pás).

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-3-methyl-3-fenyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-3-fenyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu přes methansulfonát a 4-fluorbenzoylpiperidin tosylát. Teplota tání 215-216°C.

Příklad 29

1-(2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyll-1-ethyl)-1H-indol-2,3-dion monohydrochlorid

Připravuje se z 1-(2-chlorethyl)-1H-indol-2,3-dionu a P-toluensulfonátu 4-fluorbenzoylpiperidinu, uhličitanu draselného a jodidu draselného v N-methylpyrrolidinonu. Teplota tání 230-231°C.

Příklad 30

Každá tableta obsahuje 10mg aktivní složky a tablety se připravují následujícím způsobem:

Aktivní složka	10 mg
Škrob	160 mg
Mikrokrystalická celulóza	100 mg
Polyvinylpyrrolidon	
(10% roztok ve vodě)	13 mg
Karboxymethylškrob sodná sůl	14 mg
Stearát hořečnatý	3 mg

Celkově

300 mg

Aktivní složka, škrob a celulóza se důkladně smísí. Roztok polyvinylpyrolidonu se pak smísí s výsledným práškem a přesije se přes síto. Takto vyrobené granule se suší a znovu se přesijí přes síto. Sodná sůl karboxymethylškrobu a stearát hořečnatý se pak přidají do granulí, které se pak, po smíšení, stlačí na tabletovacím stroji a získají se tak tablety, každá o hmotnosti 300mg.

Příklad 31

Každá kapsle obsahuje 20 mg léku a připravují se následovně:

Aktivní složka	20 mg
Sušený škrob	178 mg
Stearát hořečnatý	2 mg

Celkově	200 mg
---------	--------

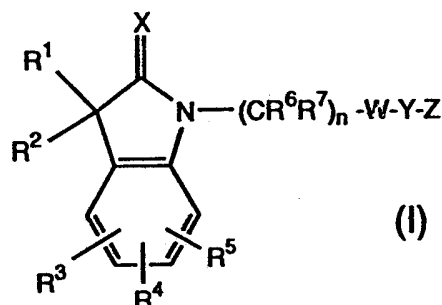
Aktivní složka, škrob a stearát hořečnatý se přesijí přes síto a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 200mg.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinné na centrální nervový systém a vykazují pozitivní účinky při léčení různých chorobných stavů jako jsou obezita, deprese, hypertenze, ztráta paměti, kardiovaskulární onemocnění atd.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I),



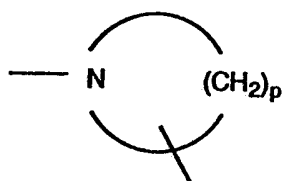
kde R^1 a R^2 jsou každé vodík, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $HO-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylthio, halogen, Ph, $PhCR''R'$ - kde Ph je volitelně substituovaný fenyl a R' a R'' jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl nebo R^1 a R^2 společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, tvoří C_{3-6} cykloalkyl skupinu, $>C=O$, $>C=NOR'$, kde R' je vodík nebo C_{1-4} alkyl,

R^3 , R^4 a R^5 jsou každé vodík, halogen, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkyl-CO-, C_{1-4} alkyl-S(O) $_m$ -, kde m je 0, 1 nebo 2, $R'R''N-SO_2$ -, $-COOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'R''$, $-N(OR')COOR''$, $-COR'$, $-NHSO_2R'$, kde R' a R'' jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl,

R^6 a R^7 jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl a n je 1 do 6,

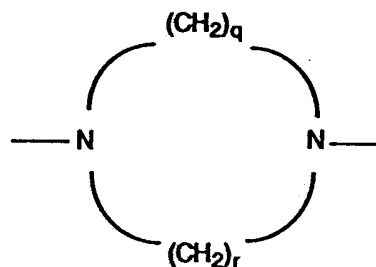
X je kyslík nebo síra,

W je skupina vzorce W' nebo W'' ,



W'

nebo



W''

kde p je od 4 do 7 a q a r jsou každé od 1 do 3,

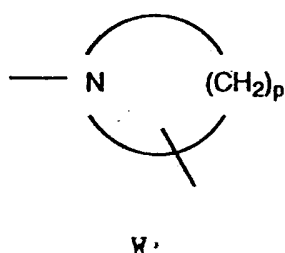
Y je $>\text{CO}$ nebo $-\text{CH}(\text{OH})-$,

a

Z je volitelně substituovaný fenyl nebo volitelně substituovaný heteroaryl

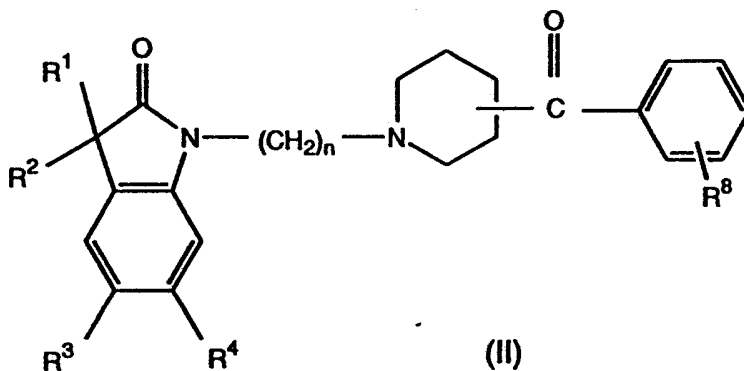
a jejich soli a estery.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X je kyslík a W je skupina



3. Sloučenina podle jakéhokoli z nároků 1 a 2, kde Z je volitelně substituovaný fenyl.

4. Sloučenina obecného vzorce (II),



kde R^1 a R^2 jsou každé vodík nebo C_{1-4} alkyl, R^3 a R^4 jsou každé vodík, C_{1-4} alkyl nebo halogen, n je 2 a R^8 je vodík nebo halogen, a jejich soli.

5. Sloučenina podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její ester, která se používá jako léčivo.

6. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její ester společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.