



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P931484 A2

HR P931484 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

C07K 5/02 (2006.01)
C07K 5/023 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P931484A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

10.12.1993.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.04.1996.

(31) Broj prve prijave: 989,322
08/146,848

(32) Datum podnošenja prve prijave: 11.12.1992.
03.11.1993.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelj:

Merck & Co. Inc., P. O. Box 2000, Rahway 07065-0907, NJ, US
Meng-Hsin Chen, 809 Nancy Way, 07090 Westfield, NJ, US
David B. R. Johnston, 53 Round Top Road, 07060 Warren, NJ, US
Ravi P. Nargund, 3 Bosco Drive, 08816 East Brunswick, NJ, US
Arthur A. Patchett, 1090 Minisink Way, 07090 Westfield, NJ, US
James R. Tata, 25 Faulkner Drive, 07090 Westfield, NJ, US
Lihu Yang, 3 Watson Court West, 08820 Edison, NJ, US
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

SPIRO PIPERIDINI I HOMOLOZI KOJI POTPOMAŽU OSLOBAĐANJE HORMONA RASTA

(57) Sažetak: Opisani su izvjesni novi spojevi identificirani kao spiro piperidini i homolozi koji potpomažu oslobađanje hormona rasta kod ljudi i životinja. Ovo svojstvo može da se iskoristi da se potpomogne rast životinja za hranu i da se postigne efikasnija proizvodnja proizvoda od mesa dobrih za jelo, a kod ljudi, za tretiranje fizioloških ili medicinskih stanja koja se karakteriziraju nedostatkom lučenja hormona rasta, kao što je mali stas kod djece s nedostatkom hormona rasta, i za tretiranje medicinskih stanja koja se poboljšavaju anaboličkim efektima hormona rasta. Također su opisane kompozicije koje oslobađaju hormon rasta koje sadrže takve spiro spojeve kao aktivnu komponentu.

HR P931484 A2

Ova prijava je djelomičan nastavak naše neriješene prijave Serijski br. 07/989,322 podnijete 11. prosinca 1994. godine.

Hormon rasta koji se izlučuje iz hipofize, stimulira rast svih tjelesnih tkiva koja su sposobna da rastu. Pored toga, poznato je da hormon rasta ima slijedeće osnovne efekte na metaboličke procese tijela:

1. Povećana brzina sinteze proteina u svim ćelijama tijela;
2. Smanjena brzina korištenja ugljikovodika u ćelijama tijela;
3. Povećana mobilizacija slobodnih masnih kiselina i upotreba masnih kiselina za energiju.

Nedostatak lučenja hormona rasta može da dovede do različitih medicinskih poremećaja, kao što je patuljstvo.

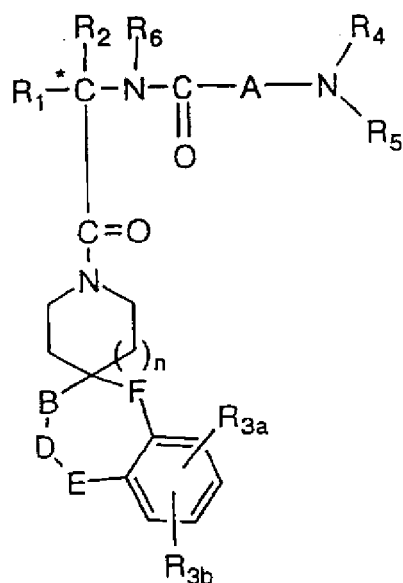
Poznati su različiti načini za oslobađanje hormona rasta. Na primjer, kemikalije kao što su arginin, L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA), glukagon, vazopresin, i insulinom inducirana hipoglikemija, kao i aktivnosti kao što je spavanje i vježbanje, mogu indirektno da izazovu oslobađanje hormona rasta iz hipofize djelujući na neki način na hipotalamus, možda bilo da smanje lučenje somatostatina ili da povećaju lučenje poznatog sekretagognog (koji stimulira djelovanje lučenja naročito egzokrinih žlijezda-stimulans lučenja) faktora oslobađanja hormona rasta (GRF) ("growth hormone releasing factor) ili nekog nepoznatog endogenog hormona koji oslobađa hormon rasta ili svega ovoga.

U slučajevima gdje je bilo poželjno povećanje nivoa hormona rasta, problem je u općem slučaju riješen osiguravanjem egzogenog hormona rasta ili primjenom GRF ili peptidnog spoja koji stimulira proizvodnju i/ili oslobađanje hormona rasta. U bilo kojem slučaju peptidna priroda spoja zahtijevala je da se primjenjuje injekcijom. U početku je izvor hormona rasta bila ekstrakcija iz hipofiznih žlijezda leševa. Posljedica ovoga je bio, veoma skup proizvod i postojao je rizik da se oboljenje vezano sa izvorom hipofizne žlijezde prenese na recipijenta hormona rasta. Nedavno je postao dostupan rekombinantni hormon rasta, koji iako više ne predstavlja rizik prenošenja oboljenja, još uvijek je veoma skup proizvod, koji se mora davati injekcijom ili nazalnim sprejem.

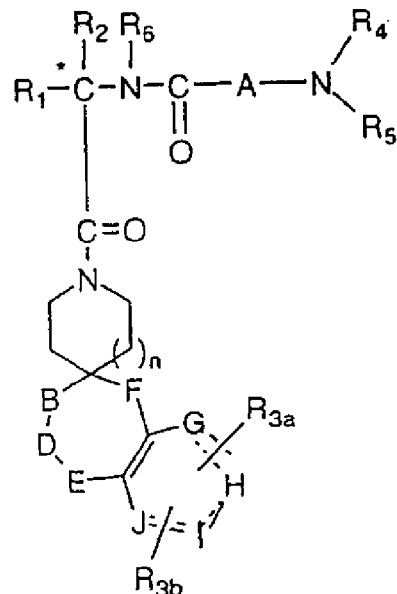
Razvijeni su drugi spojevi koji stimuliraju oslobađanje endogenog hormona rasta, kao što su analogni peptidni spojevi srodni sa GRF ili peptidi iz U.S. Patenta 4, 411,890. Ovi peptidi, iako su znatno manji od hormona rasta, još uvijek su osjetljivi na različite proteaze. Kao kod najvećeg broja peptida, njihova potencijalnost za oralnu bio primjenljivost je niska. Spojevi iz ovog izuma su ne-peptidni analozi za potpomaganje oslobađanja hormona rasta, koji su stabilni u različitim fiziološkim sredinama i koji se mogu primijeniti parenteralno, nazalno ili oralnim putem.

Ovaj izum pokriva izvjesne spiro piperidinske spojeve i njihove homologe koji su u stanju da stimuliraju oslobađanje prirodnog i endogenog hormona rasta. Tako ovi spojevi imaju pogodnost da se mogu upotrijebiti za tretiranje stanja koja zahtijevaju stimulaciju proizvodnje ili lučenje hormona rasta kako kod ljudi sa nedostatkom prirodnog hormona rasta ili kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane gdje stimulacija hormona rasta dovodi do veće, produktivnije životinje. Prema tome, predmet ovog izuma je da se opišu ovi spiro spojevi. Dalje je predmet ovog izuma da se opišu postupci za dobivanje ovih spojeva. Još jedan daljnji predmet je da se opiše upotreba takvih spojeva za povećanje lučenja hormona rasta kod ljudi i životinja. Još jedan daljnji predmet ovog izuma je da se opišu kompozicije koje sadrže spiro piperidinski spojevi i njihove homologe za upotrebu u tretiranju ljudi i životinja tako da se poveća nivo izlučivanja hormona rasta. Daljnji predmeti će postati jasni čitanjem slijedećeg opisa.

Novi spiro piperidini i homolozi iz ovog izuma su najbolje opisani u slijedećim strukturnim formulama I i II:

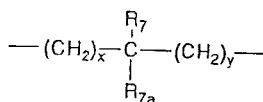


Formula I

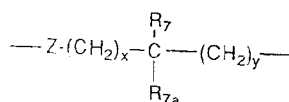


Formula II

- 5 R^1 je C_1 - C_{10} alkil, aril, aril (C_1 - C_6 alkil) i C_3 - C_7 cikloalkil (C_1 - C_6 alkil) ili C_1 - C_5 alkil- K - C_1 - C_5 alkil, aril (C_1 - C_5 alkil)- K - C_1 - C_5 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil (C_1 - C_5 alkil)- K - $(C_1$ - C_5 alkil) gdje je K O, $S(O)_m$, $N(R_2)C(O)$, $C(O)N(R_2)$, $OC(O)$, $C(O)O$, $-Cr_2=CR_2-$ ili $-C=C-$ gdje su aril grupe definirane niže, a R_2 i alkil grupe mogu dalje da budu supstituirane sa 1-5 halogena, $S(O)_mR_{2a}$, 1 do 3 od OR_{2a} i aril grupe mogu da budu dalje supstituirane sa fenil, fenoksi, halofenil, 1 do 3 od C_1 - C_6 alkil, 1 do 3 halogena, 1 do 2 OR_2 , metilen-dioksi, $S(O)_mR_2$, 1 do 2 CF_3 , OCF_3 , nitro, $N(R_2)(R_2)$, $N(R_2)C(O)(R_2)$, $C(O)OR_2$, $C(O)N(R_2)(R_2)$, $SO_2N(R_2)(R_2)$, $N(R_2)SO_2$ aril ili $N(R_2)SO_2R_2$
- 10 R_2 je vodik, C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, i gdje su dvije C_1 - C_6 alkil grupe prisutne na jednom atomu, one mogu opcionalno da budu spojene tako da formiraju C_3 - C_8 ciklični prsten opcionalno uključujući kisik, sumpor ili NR_{2a} ;
- R_{2a} je vodik ili C_1 - C_6 alkil;
- 15 R_{3a} i R_{3b} su nezavisno vodik, halogen, C_1 - C_6 alkil, OR_2 , cijano, OCF_3 , metilendioksi, nitro, $S(O)_mR$, CF_3 ili $C(O)OR_2$, i kada su R_{3a} i R_{3b} u orto rasporedu, oni mogu da budu spojeni tako da formiraju C_5 do C_8 alifatični ili aromatični prsten opcionalno uključujući 1 ili 2 heteroatoma odabrana od kisika, sumpora ili dušika;
- 20 R_4 i R_5 su nezavisno vodik, C_1 - C_6 alkil, supstituirani C_1 - C_6 alkil, gdje supstituenti mogu da budu 1 do 5 halogena, 1-3 hidroksi, 1 do 3 C_1 - C_{10} alkanoiloksi, 1 do 3 C_1 - C_6 alkoksi, fenil, fenoksi, 2-furil, C_1 - C_6 alkoksikarbonil, $S(O)_m(C_1$ - C_6 alkil); ili R_4 i R_5 mogu da budu uzeti zajedno tako da formiraju $-(CH_2)_rL_a(CH_2)_s-$ gdje je L_a $C(R_2)_2$, O, $S(O)_m$ ili $N(R_2)$, r i s su nezavisno 1 do 3 i R_2 je kao što je definirano ranije;
- 25 R_6 je vodik ili C_1 - C_6 alkil;
- A je:



111



gdje su x i y nezavisno 0-3;

Z je N-R₂ ili O;

- 5 R₇ i R_{7a} su nezavisno vodik, C₁-C₆ alkil, trifluorometil, fenil, supstituirani C₁-C₆ alkil, gdje su supstituenti imidazolil, fenil, indolil, p-hidroksifenil, OR₂, S(O)_mR₂, C(O)OR₂, C₃-C₇ cikloalkil, N(R₂)(R₂), C(O)N(R₂)(R₂); ili R₇ i R_{7a} mogu nezavisno da budu spojeni za jednu ili obje R₄ i R₅ grupe, tako da formiraju alken mostove između terminalnog dušika i alkil dijela R₇ ili R_{7a} grupa, gdje most sadrži 1 do 5 ugljikovih atoma;
- 10 B, D, E, i F su nezavisno C(R₈)(R₁₀), ili C=O, tako da jedan ili dva od B, D, E, ili F mogu opcionalno da nedostaju tako da je osiguran 5-to, 6-to, ili 7-mo člani prsten, ili B i D ili D i E uzeti zajedno mogu da budu CR₈=CR₁₀, gdje CR₈=CR₁₀ može da obuhvaća benzofuziju u kojoj su R₈ i R₁₀ etilenske jedinice spojene tako da formiraju fenil prsten;

- 15 R₈ i R₁₀ su nezavisno vodik, R₂, (CH₂)_q aril, (CH₂)_qO(R₂), (CH₂)_t aril, (CH₂)_qOC(O)R₂, (CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qOC(O)N(R₂)(R₂), (CH₂)_qOC(O)N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qC(O)R₂, (CH₂)_qC(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qC(O)OR₂, (CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t aril, (CH₂)_qC(O)N(R₂)(R₂), (CH₂)_qC(O)N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qN(R₂)(R₂), (CH₂)_qN(R₂)(R₉), (CH₂)_qS(O)_mR₂, (CH₂)_qS(O)_m(CN)_t aril, (CH₂)_qSO₂N(R₂)(R₂), (CH₂)_qSO₂N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_q(1H-tetrazol-5-il), (CH₂)_qC(O)NHSO₂R₂, (CH₂)_qC(O)NHSO₂(CH₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂NHC(O)R₂, (CH₂)_qSO₂NHC(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂NH(CH₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂NH-C=N i (CH₂)_t mogu

- 20 da budu supstituirani sa 1-2 C₁₋₄ alkil i R₂, (CH₂)_q i aril grupe mogu opcionalno da budu supstituirane sa 1 do 5 halogena, sa 1 do 3 OR_{2a}, C(O)O(CH₂)_t aril, sa 1 do 3 C₁-C₄alkil, C(O)N(R_{2a}), SO₂N(R_{2a})(R_{2a}), S(O)_mR_{2a}, N(R_{2a})(R_{2a}), sa 1 do 2 CF₃ ili 1H-tetrazol-5-il;

- 25 R₉ je R₂, (CH₂)_q aril, C(O)R₂, C(O)(CH₂)_t aril, C(O)N(R₂)(R₂), C(O)N(R₂)(CH₂)_t aril, C(O)OR₂, C(O)O(CH₂)_t aril, S(O)₂N(R₂)(R₂), SO₂N(R₂)(CH₂)_t aril, SO₂R₂ ili SO₂(CH₂)_t aril i (CH₂)_t grupa može da bude supstituirana sa 1 do 2 C₁-C₄ alkil i R₂, (CH₂)_q i aril grupe mogu opcionalno da budu supstituirane sa 1 do 5 halogena, sa 1 do 3 OR_{2a}, C(O)O(CH₂)_t aril, sa 1 do 3 C₁-C₄ alkil, C(O)N(R_{2a})(R_{2a}), SO₂N(R_{2a})(R_{2a}), S(O)_mR_{2a}, N(R_{2a})(R_{2a}) ili sa 1 do 2 CF₃.

- 30 m je 0 do 2; n je 1 ili 2; q je 0 do 3; t je 0 do 3; i

G, H, I i J su atomi ugljika, dušika, sumpora ili kisika, tako da je najmanje jedan heteroatom, a jedan od G, H, I ili J može opcionalno da nedostaje, tako da se dobivaju 5-to ili 6-to člani heterociklični aromatični prstenovi; i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

- 35 U gornjoj strukturnoj formuli i kroz cijelu ovu specifikaciju, slijedeći izrazi imaju pokazana značenja:

- Alkil grupe specificirane gore namijenjene su da obuhvate one alkil grupe određene dužine bilo u normalnoj ili razgranatoj konfiguraciji koja može opcionalno da sadrži dvogube ili trogube veze. Primjeri takvih alkil grupa su metil, etil, propil, izopropil, butil, sek-butil, tercijarni butil, pentil, izopentil, heksil, izohexsil, alil, etinil, propenil, butadienil, heksenil i slično.

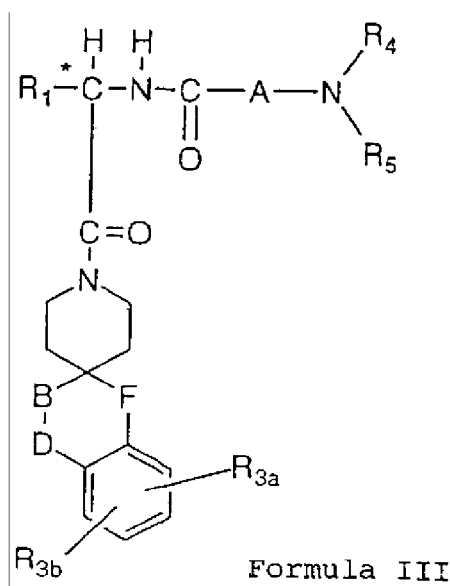
- Alkoksigrupe specificirane gore namijenjene su da obuhvaćaju one alkoksigrupe određene dužine bilo u normalnoj ili razgranatoj konfiguraciji koje mogu opcionalno da sadrže dvogube ili trogube veze. Primjeri takvih alkoksigrupa su metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi, tercijarna butoksi, pentoksi, izopentoksi, heksoksi, izohexsoksi, aliloksi, 2-propiniloksi, izobuteniloksi, hekseniloksi i slično.

Izraz "halogen" namijenjen je da obuhvati atom halogena, fluora, klora, broma i joda.

- 50 Izraz "aril" je namijenjen da obuhvati fenil i anfil i aromatične ostatke od 5- i 6- članih prstenova sa 1 do 3 heteroatoma ili kondenzirane 5-to ili 6-to člani biciklični prstenova sa 1 do 3 heteroatoma od dušika, sumpora ili kisika. Primjeri takvih heterocikličnih aromatičnih prstenova su piridin, tiofen, furan, benzotiofen, tetrazol, indol, N-metilindol, dihidroindol, indazol, N-formilindol, benzimidazol, tiazol, pirimidin i tiadiazol.

- 55 Izvjesni od gore definiranih izraza mogu da se nađu više nego jednom u gornjoj formuli i pri takvom javljanju svaki izraz treba da se definira nezavisno od drugog.

Prvenstveni spojevi ovog izuma su:



gdje R_1 C_1 - C_{10} alkil, aril (C_1 - C_4 alkil), C_3 - C_6 cikloalkil (C_1 - C_4 alkil), (C_1 - C_4 alkil)-K-(C_1 - C_4 alkil), aril (C_0 - C_5 alkil)-K-(C_1 - C_4 alkil), (C_3 - C_7 cikloalkil)(C_0 - C_5 -alkil)-K-(C_1 - C_4 alkil) gdje je K O, $S(O)_m$, $-CR_2=CR_2-$ ili $-C=C-$; ili $N(R_2)C(O)$ gdje R_2 i alkil grupe mogu dalje da budu supstituirane sa 1 do 7 halogena, $S(O)_m$ C_1 - C_4 alkil, sa 1 do 2 OR_2 ili $C(O)OR_{2a}$ i aril grupe mogu dalje da budu supstituirane sa 1 do 2 C_1 - C_4 alkil, sa 1 do 2 halogena, OR_2 , CF_3 , OCF_3 , metilendioksi, $S(O)_mR_{2a}$, $SO_2N(R_{2a})$ (R_{2a}) ili $N(R_{2a})SO_2R_{2a}$;

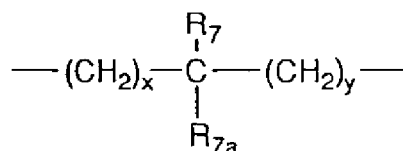
R_2 je vodik, C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, i, ako su dvije C_1 - C_6 alkil grupe prisutne na jednom atomu, one mogu da budu opciono tako spojene da formiraju C_4 - C_6 ciklični prsten opciono uključujući kisik, sumpor ili NR_{2a} ;

R_{2a} je vodik ili C_1 - C_6 alkil;

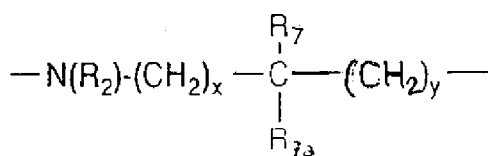
R_{3a} i R_{3b} su nezavisno vodik, halogen, C_1 - C_4 alkil, OR_2 , metilendioksi, nitro, $S(O)_mC_{1-4}$ alkil, CF_3 ili $C(O)OR_2$;

R_4 i R_5 su nezavisno vodik, C_1 - C_6 alkil, supstituirani C_1 - C_6 alkil, gdje supstituenti mogu da budu 1 do 5 halogena, 1 do 2 hidroksi, 1 do 2 C_1 - C_6 alkiloksi ili $s(O)_m$ (C_1 - C_4 alkil);

A je:



ili



gdje su x i y nezavisno 0-3;

R_7 i R_{7a} su nezavisno vodik, C_1 - C_4 alkil, supstituirani C_1 - C_4 alkil, gdje su supstituenti od 1 do 3 fluoro ili imidazolil, fenil, indolil, $S(O)_mC_1$ - C_4 alkil, $C(O)OR_2$ ili R_7 i R_{7a} -mo nezavisno da bude spojen za jednu ili obje od R_4 i R_5 grupa, tako da formira alkilen mostove između terminalnog dušika i alkil dijela R_7 ili R_{7a} grupa, gdje mostovi sadrže 1 do 3 atoma ugljika;

B, D i F su nezavisno $C(R_8)(R_{10})$ ili $C=O$, tako da jedan od B, D ili F može opcionalno da nedostaje da bi se osigurao 5-to ili 6-to člani prsten; B i D uzeti zajedno mogu da budu $CR_8=CR_{10}$ i $CR_8=CR_{10}$ mogu da obuhvata benzofuziju u kojoj su R_8 i R_{10} etilenske jedinice spojene tako da formiraju fenil prsten;

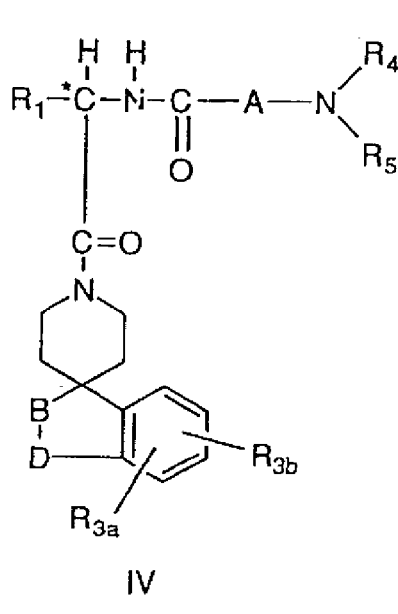
- 5 R_8 i R_{10} su nezavisno vodik, R_2 , $(CH_2)_q$ aril, $(CH_2)_qOR_2$, $(CH_2)_qO(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qOC(O)R_2$, $(CH_2)_qC(O)OR_2$, $(CH_2)_qC(O)O(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qC(O)N(R_2)(R_2)$, $(CH_2)_qC(O)N(R_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)R_2$, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)N(R_2)(R_2)$, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)N(R_2)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(P_2)SO_2R_2$, $(CH_2)_qN(R_2)SO_2(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qS(O)_mR_2$, $(CH_2)_qS(O)_m(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qS(O)_mN(H)CN$, $(CH_2)_q(1H\text{-tetrazol-5-il})$, $(CH_2)_qC(O)NHSO_2R_2$, $(CH_2)_qC(O)NHSO_2(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qSO_2NH(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qSO_2NHC(O)R_2$, $(CH_2)_qSO_2NHC(O)(CH_2)_t$ aril i $(CH_2)_t$ i
- 10 $(CH_2)_q$ mogu da budu supstituirane sa 1 do 2 $C_1\text{-}C_2$ alkil i R_2 i aril grupe mogu opcionalno da budu supstituirane sa 1 do 2 halogena, OR_{2a} , $C(O)OR_{2a}$, $C(O)O(CH_2)_t$ aril, $S(O)_mC_1\text{-}C_4$ alkil, sa 1 do 2 $C_1\text{-}C_3$ alkil ili 1H-tetrazol-5-il;

m je 0 do 2; q je 0 do 3; t je 0 do 3; i

- 15 aril grupa je fenil, naftil, piridil, tienil, furanil, indolil, N-metil indolil, tiazolil, ili pirimidinil i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

Još pogodniji spojevi se realiziraju kada F nije prisutno u Formuli III.

- 20 Prema tome, još pogodniji spojevi iz ovog izuma su realizirani u strukturnoj formuli IV



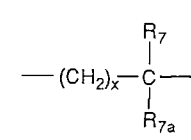
- 25 R_1 je $C_1\text{-}C_{10}$ alkil, aril ($C_1\text{-}C_4$ alkil), $C_5\text{-}C_6$ cikloalkil ($C_1\text{-}C_4$ alkil) ili ($C_1\text{-}C_4$ alkil)-K- $C_1\text{-}C_2$ alkil-, aril ($C_0\text{-}C_2$ alkil)-K- ($C_1\text{-}C_2$ alkil), $C_3\text{-}C_6$ cikloalkil ($C_0\text{-}C_2$ alkil), gdje je K O, $S(O)_m$ i aril grupe mogu da budu dalje supstituirane sa 1 do 2 $C_1\text{-}C_4$ alkil, sa 1 do 2 OR_2 , $C(O)OR_2$, $S(O)_mR_2$ ili 1 do 3 halogena; R_2 je vodik, $C_1\text{-}C_4$ alkil, $C_3\text{-}C_6$ cikloalkil, i, ako su dva $C_1\text{-}C_4$ alkila prisutna na jednom atomu, oni mogu opcionalno da budu spojeni tako da formiraju $C_5\text{-}C_6$ ciklični prsten koji opcionalno uključuje kisik ili NR_{2a} ;

- 30 R_{2a} je vodik ili $C_1\text{-}C_4$ alkil;

R_{3a} i R_{3b} su nezavisno vodik, halogen, $C_1\text{-}C_4$ alkil, hidroksi, $C(O)OR_2$, hidroksi, $C_1\text{-}C_4$ alkoksi, $S(O)_mC_1\text{-}C_4$ alkil ili CF_3 ;

- 35 R_4 i R_5 su nezavisno vodik, $C_1\text{-}C_4$ alkil, supstituirani $C_1\text{-}C_4$ alkil, gdje supstituenti mogu da budu 1 do 2 hidroksi ili $S(O)_m$, ($C_1\text{-}C_3$ alkil);

A je



gdje je x 0 ili 1

R_7 i R_{7a} su nezavisno vodik, C_1 - C_3 alkil; ili R_7 i R_{7a} mogu nezavisno da budu spojeni za jednu ili obje od R_4 i R_5 grupa tako da formiraju alkilen mostove između terminalnog dušika i alkil dijela R_7 i R_{7a} grupa, tako da formiraju 5-to ili 6-to

člane prstenove koji sadrže terminalni dušik.

B i D su nezavisno $C(R_8)(R_{10})$, $C=O$, ili B i D uzeti zajedno mogu da budu $CR_8=CR_{10}$;

R_8 i R_{10} su nezavisno vodik, R_2 , $(CH_2)_q$ aril, $(CH_2)_qOR_2$,

$(CH_2)_qO(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qOC(O)R_2$, $(CH_2)_qC(O)OR_2$,

$(CH_2)_qO(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qC(O)N(R_2)(R_2)$,

$(CH_2)_qC(O)N(R_2)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)R_2$,

$(CH_2)_qN(R_2)C(O)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)N(R_2)(R_2)$,

$(CH_2)_qN(R_2)C(O)N(R_2)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)SO_2R_2$,

$(CH_2)_qN(R_2)SO_2(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qS(O)_mR_2$,

$(CH_2)_q(1H\text{-tetrazol-5-il})$, $(CH_2)_qC(O)NHSO_2R_2$,

$(CH_2)_qC(O)NHSO_2(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qSO_2NH(CH_2)_t$ aril,

$(CH_2)_qSO_2NHC(O)R_2$, $(CH_2)_qSO_2NHC(O)(OH)_t$ aril i $(CH_2)_t$ i $(CH_2)_q$ grupe mogu da budu supstituirane sa 1 do 2

C_1 - C_2 alkil i R_2 i aril grupe mogu da budu opcionalno supstituirane sa 1 do 2 halogena, OR_{2a} , $C(O)OR_{2a}$, $C(O)O(CH_2)_t$ aril,

$S(O)_mR_{2a}$, sa 1 do 2 C_1 - C_3 alkil ili 1H-tetrazol-5-il;

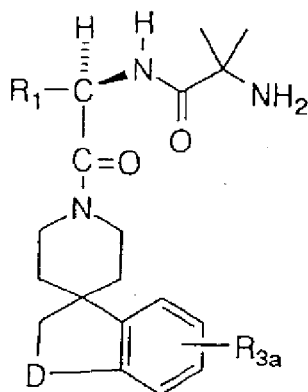
m je 0 do 2;

q je 0 do 2;

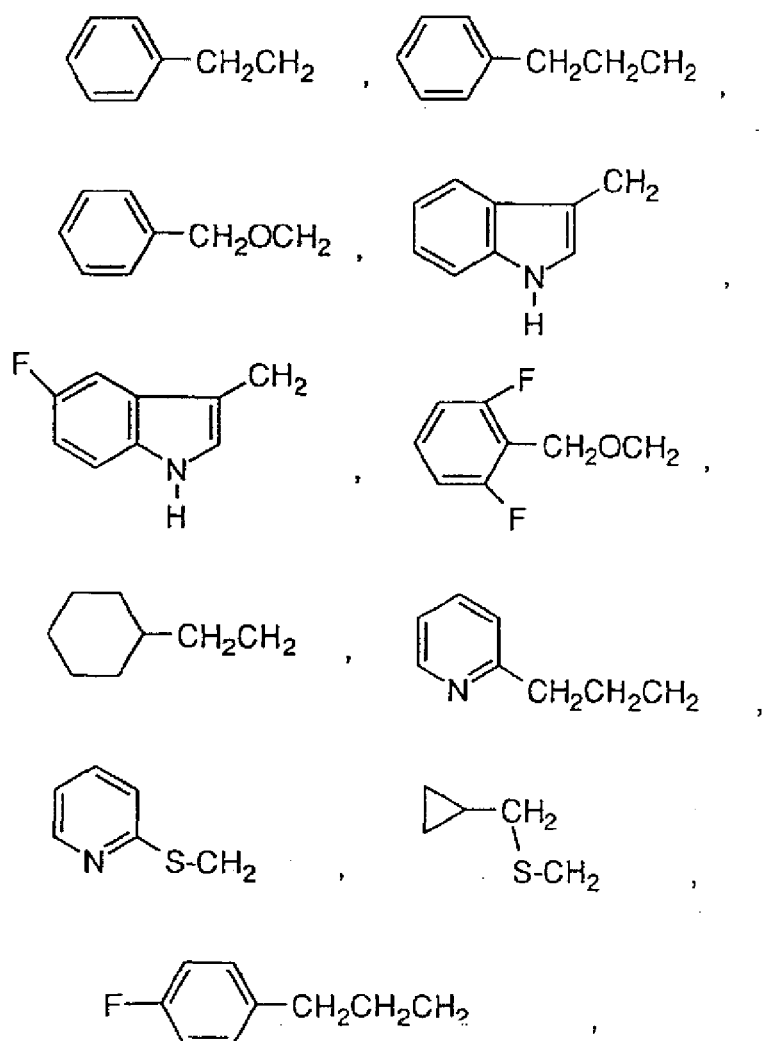
t je 0 do 2; i

aril je fenil, piridil, indolil, N-metil indolil, ili pirimidinil, ili tienil i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

Najpogodniji spojevi prema ovom izumu su realizirani u strukturnoj formuli V.



Formula V

R₁ jeR_{3a} je H, fluor

D je >CH_2 , >C=O , $\text{CH}-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$,

$\text{CH}-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_2)$,

$\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-\text{C} \begin{array}{l} \text{N-N} \\ \text{||} \\ \text{N-N} \\ \text{H} \end{array}$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}_2$

R₂ je H ili C₁-C₄ alkil;

q je 0, 1, 2;

5 i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

Reprezentativni prvenstveni spojevi koji oslobađaju hormon rasta, prema ovom izumu obuhvaćaju slijedeća:

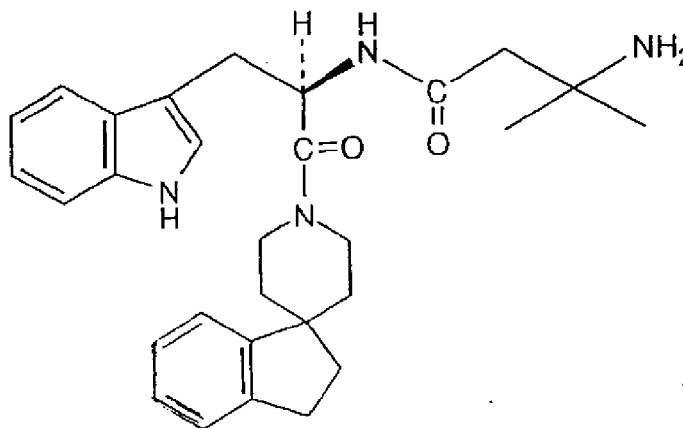
1. N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-
10 metilpropanamid.
2. N-/1(RS)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-
metilpropanamid
- 15 3. N-/1(RS)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-
metilpropanamid
4. N-/1(RS)-/(2,3-Dihidro-3(RS0-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-
20 amino-2-metilpropanamid
5. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-
metilpropanamid
- 25 6. N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metil-
propanamid
7. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-
metilpropanamid
- 30 8. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-
amino-2-metilpropanamid
9. N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(2',6'-difluorofenilmetiloksi)etil/-2-amino-
2-metilpropanamid
- 35 10. N-/1(RS)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-3-fenilpropil/-2-amino-2-
metilpropanamid
11. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-
40 metilpropanamid
12. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/2-amino-2-
metilpropanamid
- 45 13. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metil-
propanamid
14. N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-
metilpropanamid
- 50 15. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3-karboksilna kiselina
16. Etil estar 1'/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
55 1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline
17. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-
karboksilna kiselina
- 60 18. Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3-karboksilne kiseline

19. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3-octena kiselina
- 5 20. 1'-(2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3(R)-octena kiselina
21. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3(S)-octena kiselina
- 10 22. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
23. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
1,4'-piperidin/-3(R)-octene kiselina
- 15 24. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
1,4'-piperidin/-3(S)-octene kiselina
- 25 25. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-okso-*propil*)amino/-3-(5-fluoro-indol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
1,4'-piperidin/-3-octena kiselina
26. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
1,4'-piperidin/-3(R)-octena kiselina
- 25 27. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-
1,4'-piperidin/-3(S)-octena kiselina
28. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-
dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
- 30 29. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidro-
spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octene kiselina
- 30 30. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidro-
spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octene kiselina
- 35 31. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/3-(fenil-metoksi)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3-octena kiselina
- 40 32. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(fenilmetoksi)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-
inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
33. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(2,6-difluorfenilmetoksi)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidrospiro/1H-
inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina
- 45 34. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(2,6-difluorfenilmetoksi)-1-okso-*propil*/-2,3-
dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
- 50 35. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidro-6-
fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina
36. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-okso-*propil*/-2,3-dihidro-6-
fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
- 55 37. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino-5-fenil-1-okso-*pentil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-
propionska kiselina
38. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)-amino/-5-fenil-1-okso-*pentil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-
piperidin/-3-propionske kiselina
- 60 39. 1'-/2(r)-/(2-amino-2-metil-1-okso-*propil*)amino-5-fenil-1-okso-*pentil*/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-
octena kiselina

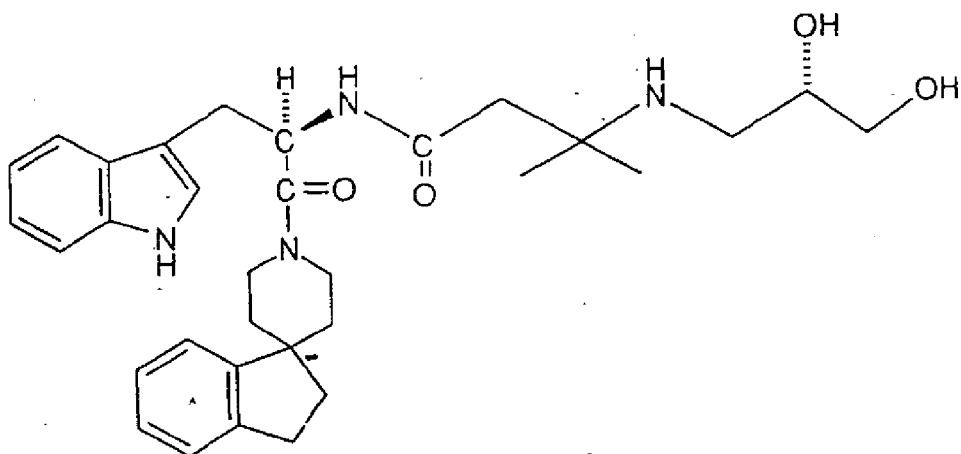
40. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octena kiselina
41. 1'-2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octena kiselina
42. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
43. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octene kiselina
44. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino)-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R) octene kiselina
45. N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid
46. N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-acetamid
47. N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-acetamid
48. 1'-(2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina
49. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiselina
50. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionska kiselina
51. Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiselina
52. 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

i njihove farmaceutske prihvatljive soli i individualne diastereoizomere (gdje nisu specificirani).

Reprezentativni primjeri upotrebljene nomenklature su dani niže:

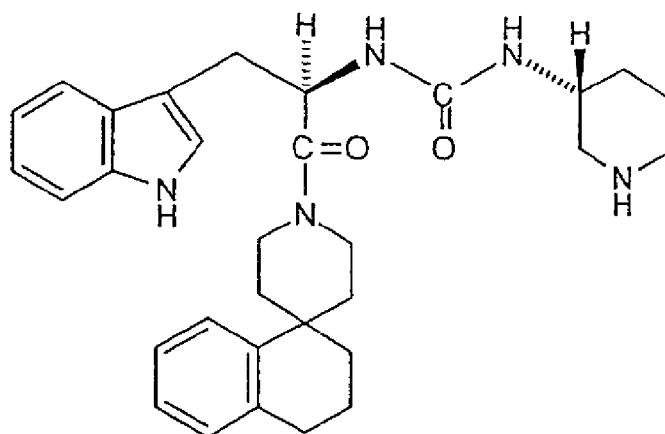


N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il) etil/-3-amino-3-metilbutanamid



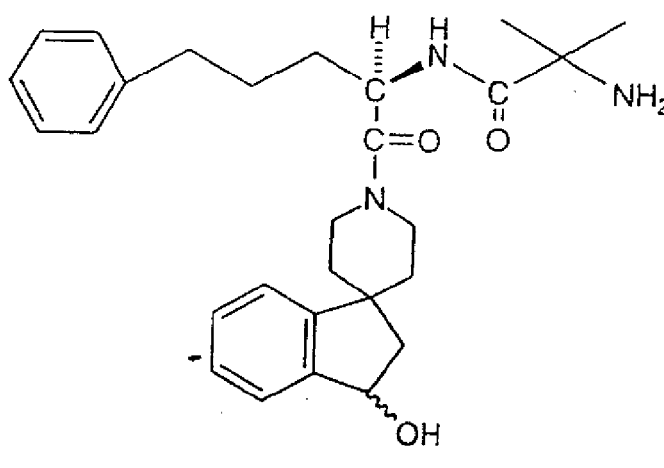
N-/1(R)-/2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3-dihidroksipropil/amino/-3-metilbutanamid

5



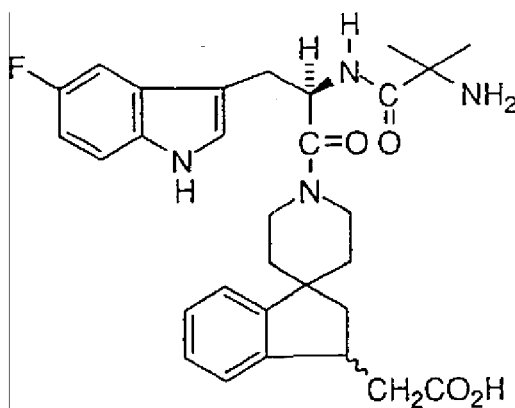
N-/1(R)-/3,4-Dihidrospiro/1(2H)-naftalin-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-N'-/3-(R)-piperidinil/-karbamid

10



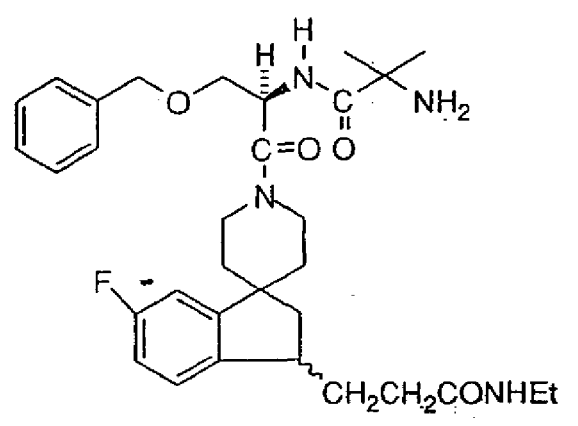
N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid

15



1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

5



N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propanamid

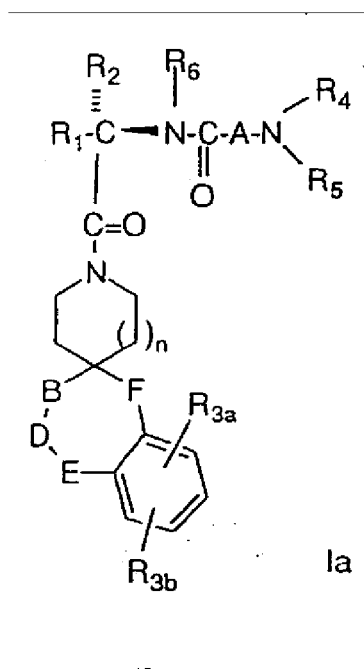
10

Kroz cijelu ovu prijavu upotrebljene su sljedeće skraćenice sa sljedećim značenjima:

BOC	t-butiloksikarbonil
BOCON	2-(terc-butoksikarbonilamino)-2-fenilacetonitril
BOP	benzotriazol-1-iloksi tris(dimetilamino)-fosfonijev heksafluorofosfat
CBZ	benziloksikarbonil
DCC	dicikloheksilkarbodiimid
DIBALH	diizobutil aluminijev hidrid
DMF	N,N-dimetilformamid
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid
FAB-MS	bombardiranje brzim atomima-masena spektroskopija
GHRP	peptid koji oslobađa hormon rasta
HOBT	hidroksibenzotriazol
LAH	litijev aluminijev hidrid
HPLC	visoko rezoluciona tekuća kromatografija (tekuća kromatografija pod visokim pritiskom)
MHz	megaherc
MPLC	tekuća kromatografija pod srednjim pritiskom
NMM	N-metilmorfolin

NMR	nuklearna magnetna rezonanca
PLC	preparativna kromatografija na sloju
PCC	piridinijev klorokromat
Ser	serin
TFA	trifluoroctena kiselina
THF	tetrahidrofuran
TLC	kromatografija na tankom sloju
TMS	tetrametilsilan

Svi spojevi iz ovog izuma imaju najmanje jedan asimetričan centar kao što je označeno zvjezdicom gore u strukturnim formulama I i II. Dodatni asimetrični centri mogu da budu prisutni na molekulu u zavisnosti od prirode različitih supstituenata u molekulu. Svaki takav asimetričan centar će dati dva optička izomera i namjera je da svi takvi optički izomeri, kako odvojeni, čisti ili djelomično prečišćeni optički izomeri, njihove racemske smjese ili diastereoizomeri, budu uključeni u okvir ovog izuma. U slučaju asimetričnog centra predstavljenog zvjezdicom, nađeno je da je apsolutna stereokemija aktivnijeg i tako i pogodnijeg izomera prikazana u formuli Ia. Prema tome, prvenstvena apsolutna konfiguracija odgovara formulama I i II. Sa R_2 supstituentom kao vodikom, specijalna konfiguracija asimetričnog centra odgovara onoj u D-amino kiselini. U većini slučajeva, ovo je također označeno kao R konfiguracija, premda će ovo biti različito prema vrijednostima R_1 i R_2 upotrebljenih u dobivanju R ili S- stereokemijskih rasporeda.



Spojevi iz ovog izuma se uglavnom izoliraju u obliku njihovih farmaceutski prihvatljivih adicijonih soli sa kiselinama, kao što su soli dobijene upotrebljavajući neorganske i organske kiseline. Primjeri takvih kiselina su klorovodična, dušična, sumporna, fosforna, mravlja, octena, trifluoroctena, propionska, maleinska, jantarska, malonska, metan sulfo kiselina i slično. Pored toga, izvjesni spojevi koji sadrže kiselu funkciju kao što je karboksi, mogu da se izoliraju u obliku njihove neorganske soli, u kojoj se suprotni ion može odabrati od natrija, kalija, litija, kalcija, magnezija i slično, kao i od organskih baza.

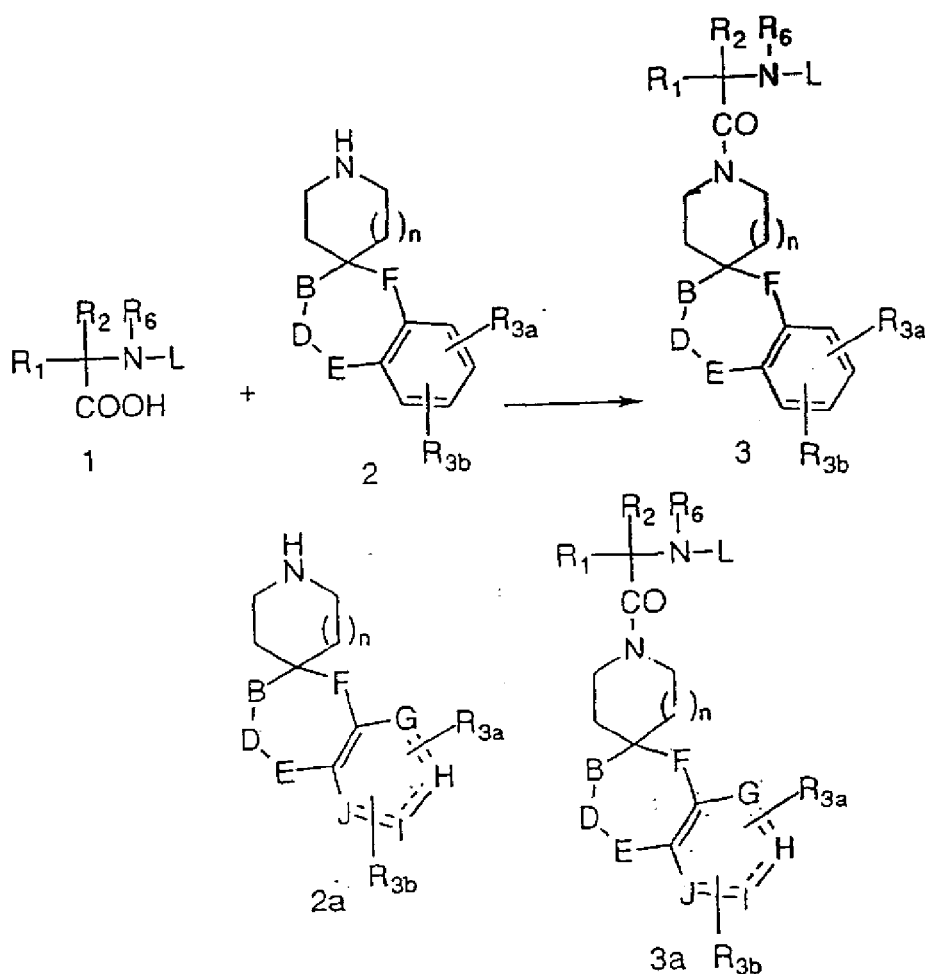
Dobivanje spojeva I i II iz ovog izuma može da se vrši sekvencionalnim ili konvergentnim sintetskim načinima. Sinteze koje detaljno opisuju dobivanje spojeva formule I i II na sekvencionalan način dane su u slijedećim reakcijskim shemama.

Zaštićeni derivati amino kiselina 1 su, u mnogim slučajevima, komercijalno dostupni, gdje je zaštitna grupa L, na primjer, BOC ili CBZ grupa. Drugi zaštićeni derivati amino kiselina 1, mogu da se dobiju literaturnim postupcima. Mnogi od spiro piperidina i spiro azepina ($n=2$) formule 2 i 2a su poznati u literaturi i mogu da daju derivat na aril grupama standardnim načinima, kao što su halogenizacija, nitracija, sulfonylacija, itd. Alternativno, različiti aril supstituirani spiro piperidini i azepineskan mogu da se dobiju slijedećim literaturnim postupcima, upotrebljavajući

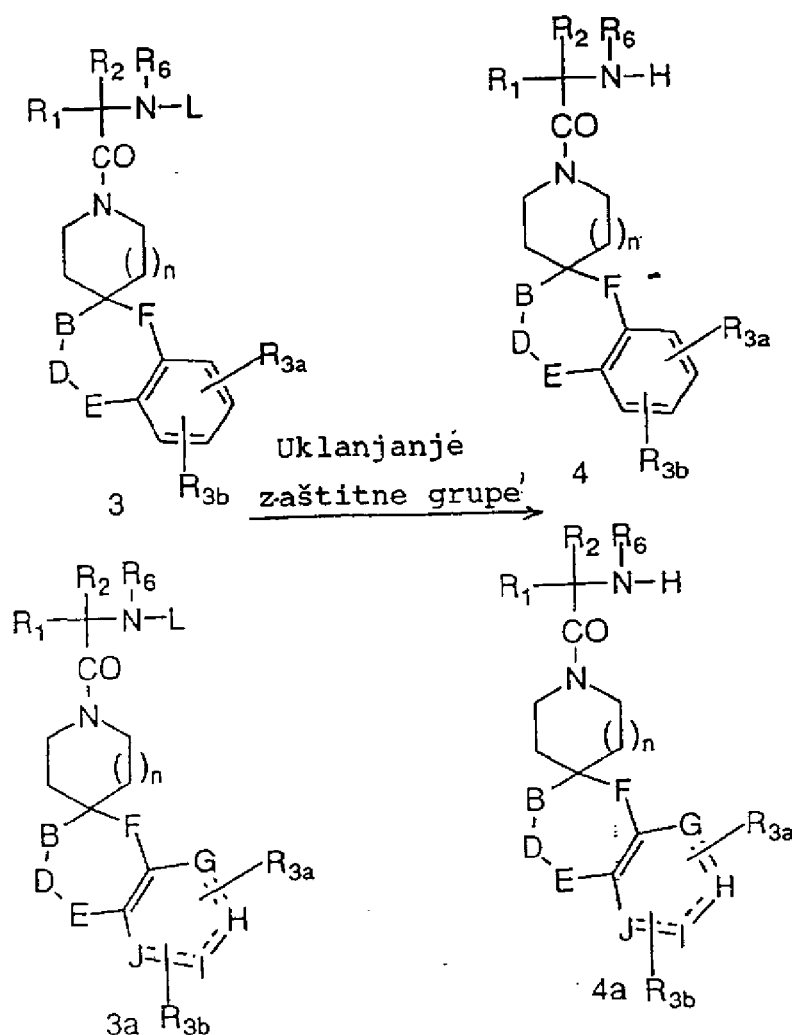
derivatizirane aril intermedijare. Mnogi spiroazepina ($n=2$ u formuli I) su također poznati. Novi spiroazepini mogu da se dobiju kao što je ilustrirano u shemi 23. Oni mogu da se upotrebe u shemama prikazanim niže umjesto intermedijara piperidina, da bi se dobili spojevi formula I i II gdje je $n=2$.

- 5 Intermedijari formule 3 i 3a mogu da se sintetiziraju kao što je opisano u shemi 1. Kuplovanje spiro spojeva formule 2 i 2a na zaštićene amino kiseline formule 1, gdje je L pogodna zaštitna grupa, uobičajeno se izvodi u inertnom otapalu kao što je diklormetan, pomoću reagensa za kuplovanje kao što je DCC ili EDC u prisustvu HOBT. Alternativno, kuplovanje može također da se izvrši sa reagensom za kuplovanje kao što je BOP u inertnom otapalu kao što je diklormetan. Odvajanje neželjenih nus proizvoda, i prečišćavanje intermedijara postiže se kromatografijom na silika
- 10 gelu, koristeći "flash" (brzu) kromatografiju (W. c. Still, M. Kahn, i A. Mitra, J. Org. Chem. 1978. 43, 2923), MPLC ili preparativnom TLC.

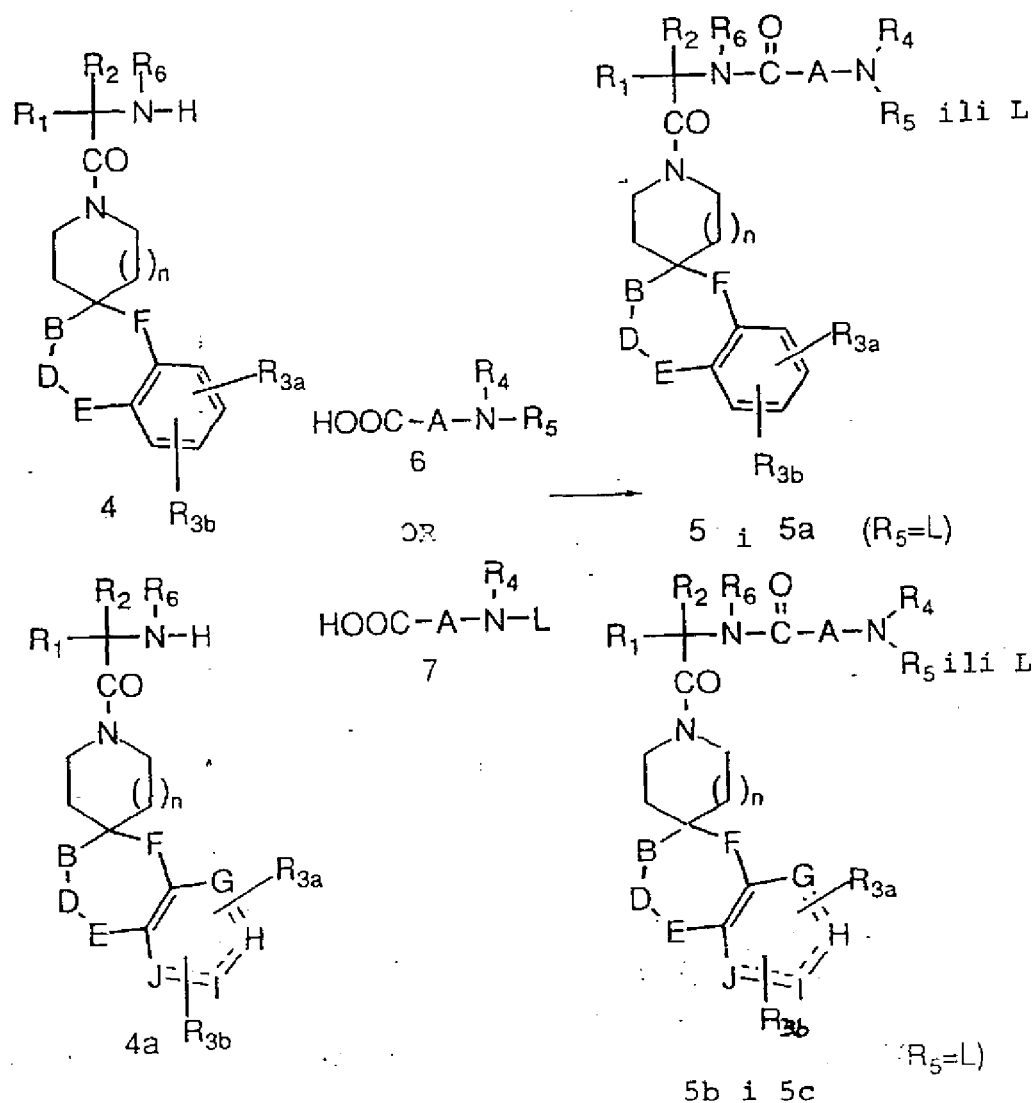
SHEMA 1



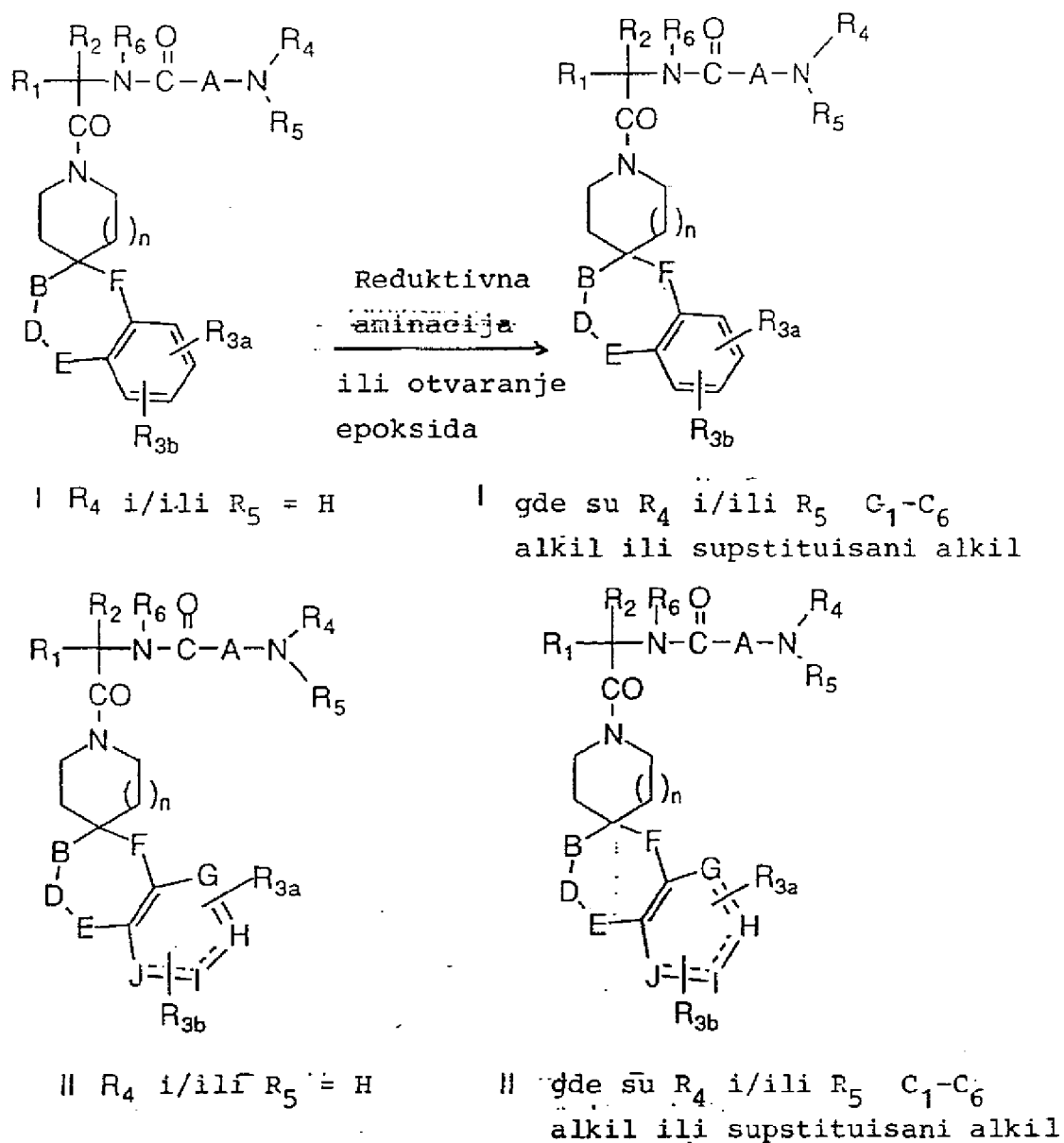
- 15 Konverzija 3 i 3a u intermedijare 4 i 4a može da se izvrši kao što je ilustrirano u shemi 2. Uklanjanje benziloksidikarbonilnih grupa može da se izvrši nizom postupaka poznatih u tehnici; na primjer, katalitičkim hidrogeniziranjem sa vodikom u prisustvu katalizatora od paladija ili platine u protonskom otapalu kao što je metanol. U slučajevima gdje je katalitička hidrogenizacija kontraindicirana prisustvom drugih potencijalno reaktivnih funkcionalnosti, uklanjanje benziloksi karbonilnih grupa može također da se postigne tretiranjem sa otopinom
- 20 bromovodika u octenoj kiselini. Uklanjanje BOC zaštitnih grupa vrši se u otapalu kao što je metilen klorid ili metanol, sa jakom kiselinom, kao što je klorovodična kiselina ili trifluoroctena kiselina. Uvjeti koji su potrebni za uklanjanje drugih zaštitnih grupa koje mogu da budu prisutne mogu da se nađu u Greene, T; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991.

HEMA 2

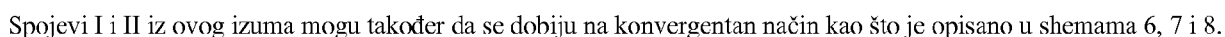
- Intermedijari formule 5 i 5b, gdje je A metilen ili supstituirana metilen grupa, mogu da se dobiju kao što je prikazano u shemi 3 kuplovanjem intermedijara formule 4 i 4a na amino kiseline formule 6, još jednom, u inernom otapalu kao što je diklormetan pomoću reagensa za kuplovanje kao što je EDC ili DCC u prisustvu HOBT. Ove amino kiseline 6 su poznate amino kiseline ili amino kiseline koje se lako sintetiziraju postupcima koji su poznati stručnjacima. Alternativno, kuplovanje može također da se izvrši sa reagensom za kuplovanje kao što je BOP u inernom otapalu kao što je diklormetan. Također, ako je R₄ ili R₅ vodik, tada se upotrebljavaju u reakciji skuplovanja amino kiseline formule 7 gdje je L zaštitna grupa kao što je definirana gore, pri čemu se dobivaju 5a i 5c. Oslobođanje od zaštite 5a i 5c (L=zaštitna grupa) može da se izvrši pod uvjetima poznatim u tehnici.

SHEMA 3

Spojevi formule I i II gdje su R_4 i/ili R_5 vodik, mogu dalje da se prerade u nove spojeve I i II (prvenstveni bočni lanac R_4 ili $\text{R}_5 = \text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{X}$, gdje je $\text{X} = \text{H}$ ili OH) koja su supstituirana na amino grupi kao što je prikazano u shemi 4. Redukcijska aminacija I i II sa aldehidom vrši se pod uvjetima poznatim u tehnici; na primjer, katalitičkom hidrogenizacijom sa vodikom u prisustvu katalizatora od platine, paladija ili nikla, i sa kemijskim redukcijskim sredstvima kao što je natrijev cijanoborhidrid u inernom otapalu kao što je metanol ili etanol. Alkiliranje da bi se dobili amono alkoholi može također da se izvrši preko reakcije otvaranja epoksida.

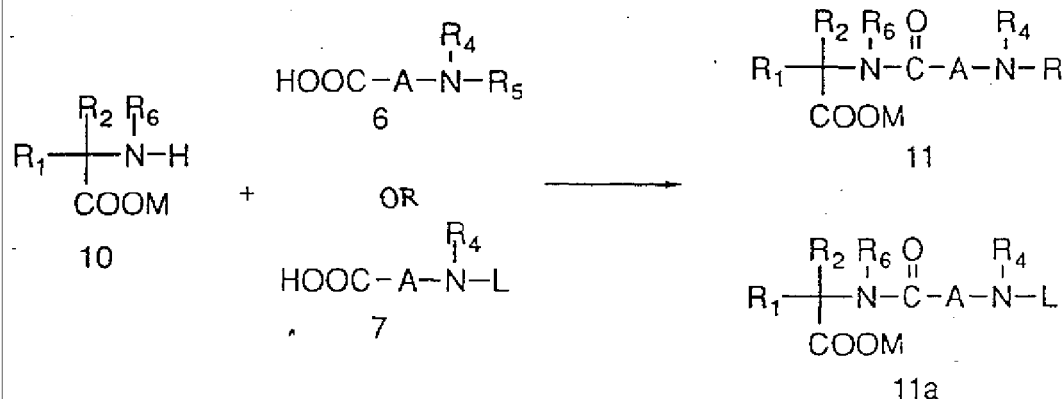
HEMA 4

Spojevi formule I i II, gdje je A $N(R_2)-(CH_2)_z-C(R_7)(R_{7a})-(CH_2)_y$, mogu da se dobiju kao što je prikazano u shemi 5 reakcijom 4 ili 4a sa reagensima 8, gdje je X grupa koja se dobro udaljava kao što su Cl, Br, I, imidazol. Alternativno, 4 i 4a mogu da reagiraju sa izocijanatom formule 9 u inernom otapalu kao što je 1,2-dikloretnan. Ako su R_4 ili R_5 vodik u finalnom proizvodu, reagensi 8 i 9 će imati L zaštitnu grupu koja se može udaljiti, umjesto R_5 .



10

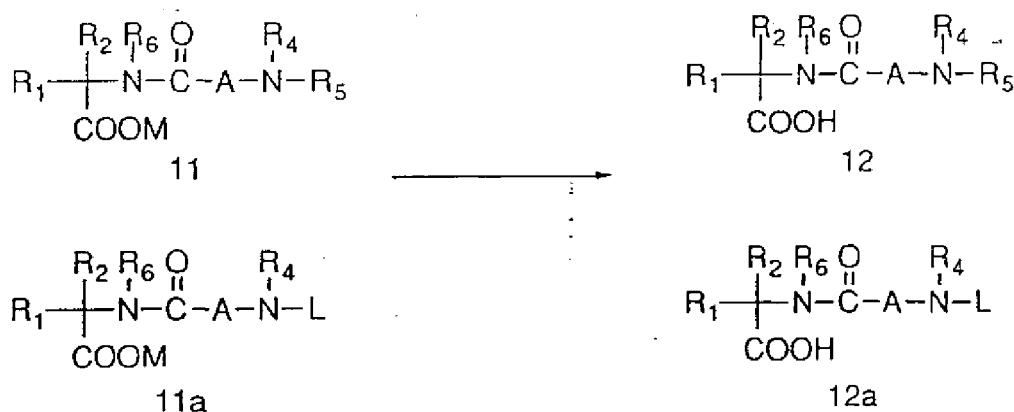
19

SHEMA 6

Zaštićeni derivati amoni kiseline 10, su u mnogim slučajevima, komercijalno dostupni gdje je M = metil, etil, ili benzil estar. Druge estrom zaštićene amino kiseline mogu da se dobiju klasičnim postupcima koji su poznati stručnjacima. Neki od ovih postupaka obuhvaćaju reakciju zaštićene amino kiseline sa dijazoalkanom i uklonjenje zaštitne grupe L, reakciju amino kiseline sa pogodnim alkoholom u prisustvu jake kiseline kao što je klorovodična kiselina ili p-toluolsulfonska kiselina. Sintetski putevi za dobivanje novih amino kiselina opisani su u shemama 11, 12 i 13.

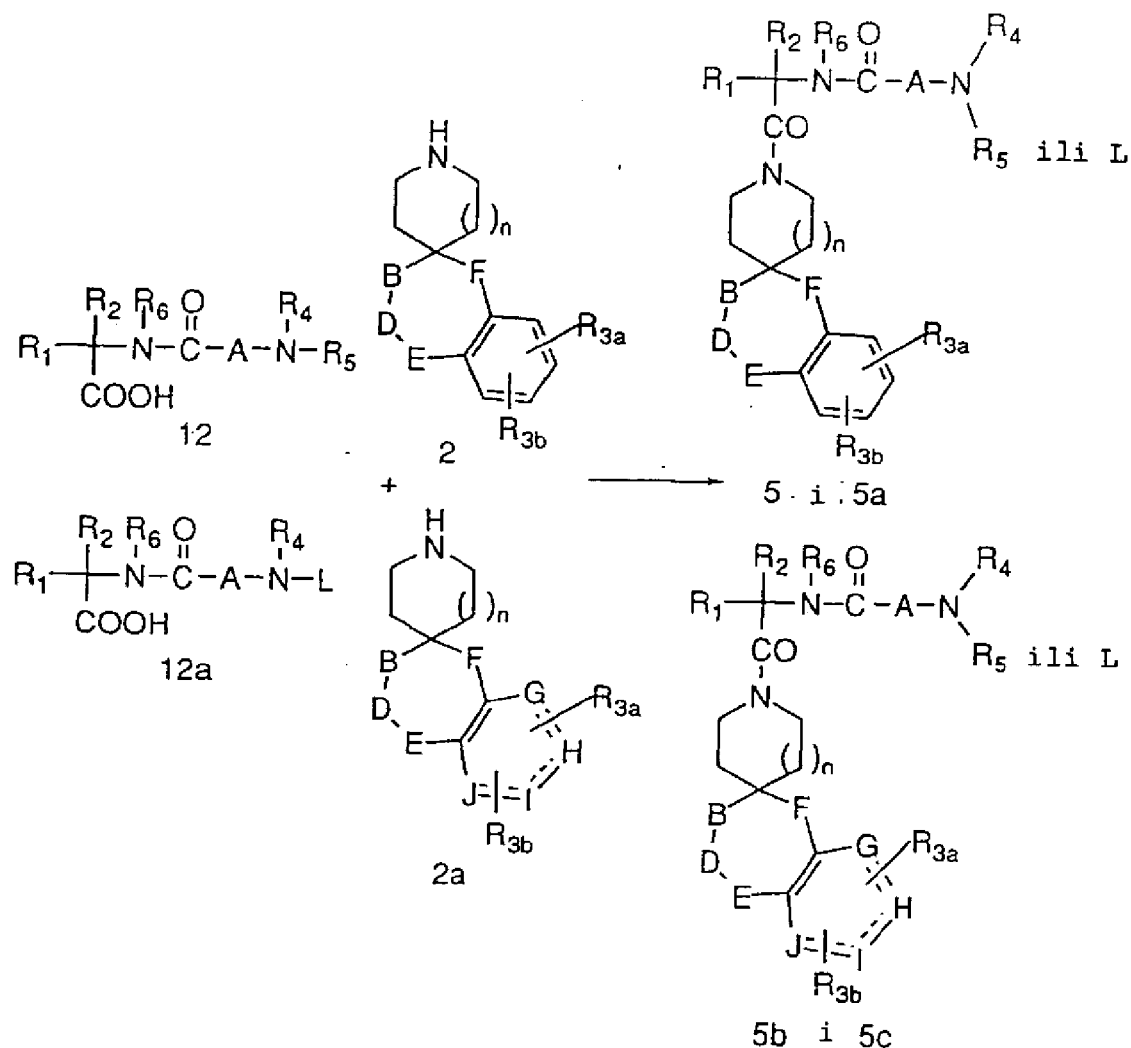
Intermedijari formule 11 i 11a, mogu da se dobiju kao što je prikazano u shemi 6 kuplovanjem amina 10 na amino kiseline 6 i/ili 7, gdje je L zaštitna grupa, kao što je opisano gore u shemi 3. Kada je prisutna karbamidna veza u 11 ili 11a, može da se uvede kao što je ilustrirano u shemi 5.

Konverzija estara 11 ili 11a u intermedijarne kiseline 12 ili 12a može da se postigne nizom postupaka poznatih u tehnici, kao što je opisano u shemi 7; na primjer, metil i etil estri mogu da se hidroliziraju sa litij hidroksidom u protonskom otapalu, kao što je vodeni metanol. Pored toga, uklanjanje benzil grupe može da se izvrši nizom redukcijских postupaka, uključujući hidrogenizaciju u prisustvu platina ili paladij katalizatora u protonskom otapalu kao što je metanol. Alil estar može da se cijepa sa tetrakis-trifenilfosfin paladij katalizatorom u prisustvu 2-etilkapronske kiseline u različitim otapalima, uključujući etil acetat i diklormetan (pogledati J. Org. Chem. 1982, 42, 587).

SHEMA 7

Kiseline 12 ili 12a mogu tada da se prerade u 5 & 5a i 5b & 5c kao što je opisano u shemi 8. Kuplovanje spiro spojeva formule 2 i 2a u kiseline formule 12 i 12a, gdje je L pogodna zaštitna grupa, uobičajeno se vrši u inertnom otapalu kao što je diklormetan pomoću reagensa za kuplovanje kao što je dicikloheksil karbodiimid (DCC) ili EDC u prisustvu

1-hidroksibenzotriazola (HOBt). Alternativno, kuplovanje može također da se izvrši sa reagensom za kuplovanje kao što je benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino) fosfonijev heksafluorofosfat ("BOP") u inertnom otapalu, kao što je diklormetan. Transformacija 5a & 5c u I ili II postiže se uklanjanjem zaštitne grupe L. Kada su R₄ i/ili R₅ H, supstituirane alkil grupe mogu opcionalno da se dodaju na atom dušika kao što je opisano u shemi 4.

SHEMA 8

Dobivanje oksigeniziranih spiroindanil intermedijara ilustrirano je u shemi 9. Hidroboriranje zaštićenog spiroindena 13 praćeno oksidativnom obradom sa piridinij klorkromatom osigurava spiroindanon 14. Zaštitna grupa (L), za amino grupu, koja je na primjer 6-butoksikarbonil ili benziloksi-karbonil grupa se uklanja pod kiselim i/ili reducirajućim uvjetima, tako da se osigurava spiroindanon 15, koji može tada da se inkorporira u sekretagogni hormon rasta (sekretagogni = koji stimulira lučenje naročito egzokrilnih žlijezda, lijek ili kemikalija koja potpomaže ili stimulira lučenje = stimulansi lučenja) preko kemije detaljno opisane u shemama 1 i 8, koristeći generične intermedijare 2 i 2a.

Alfa alkiliranje na keton spiroindanon intermedijara može lako da se izvrši upotrebljavajući različite baze i sredstva za alikiliranje. Na primjer, tretiranjem 14 sa viškom natrijevog hidroksida u inertnom otapalu kao što je tetrahydrofuran, a zatim viškom metil jodida, dobiva se 16.

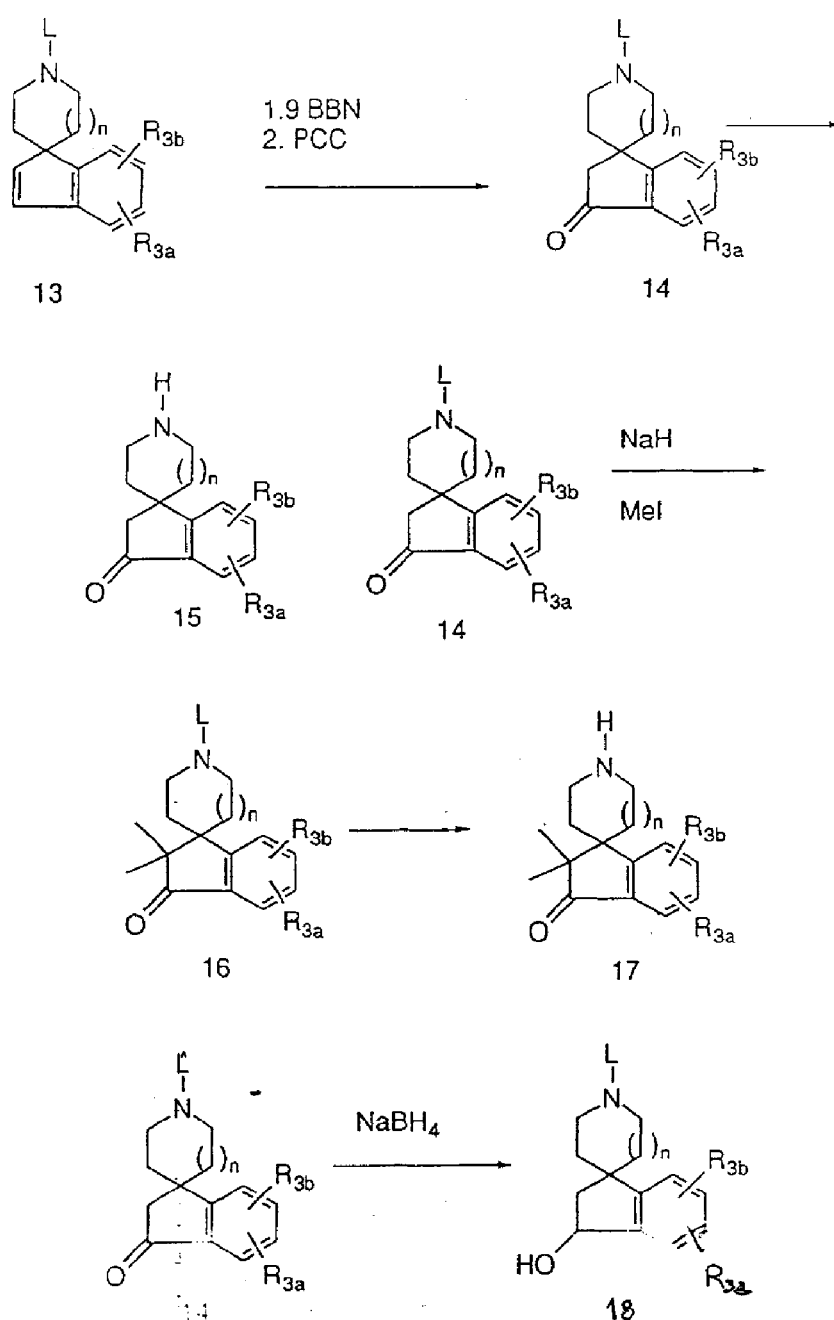
Spiroindan intermedijari koji sadrže hidroksilne supstituente dobivaju se lako iz spiroindanona 14. Redukcija ketona može lako da se izvrši sa sredstvima za reduciranje, na primjer, sa natrijevim borhidridom. Zaštitna grupa (1) može da se ukloni kao što je navedeno gore, i dobiveni hidroksispiroindan može da se upotrijebi u kemiji opisanoj u shemama 1 i

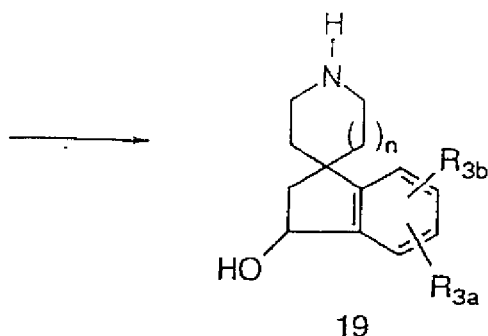
8. Alternativno, stimulansi lučenja koji sadrže hidroksispiroindansku funkciju mogu da se dobiju iz stimulansa lučenja koji sadrže spiroindanon redukcijom ketona kao finalnog stupnja sinteze.

5 Hiralni hidroksi spiroindani mogu da se dobiju postupcima koji su dobro poznati stručnjacima, uključujući upotrebu hiralnih redukcijskih sredstava kao što je (S)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H, 3H-pirollo[1,2c]/1,3,2/-oksaborola (Corey i surad., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5551). Određivanje apsolutne stereokemije može da se izvrši nizom postupaka uključujući kristalografiju pomoću X-zraka pogodnog kristalnog derivata. Derivatizacija sa Mosherovom kiselinom može da osigura pogodan derivat. Alkiliranje i aciliranje hidroksispiroindana 18 vrši se lako sa bazom i željenim sredstvom za alkiliranje ili aciliranje.

10 Uretani se formiraju reakcijom 18 sa organskim izocijanatima ili sa natrijevim izocijanatom.

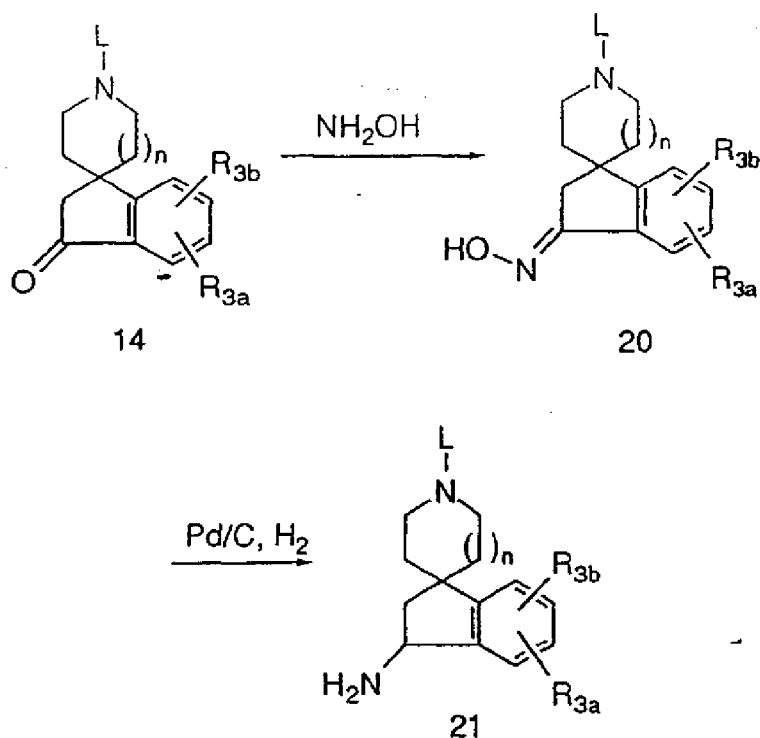
SHEMA 9



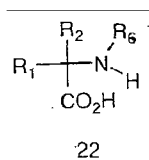
SHEMA 9 Nastavak

Spiroindanon intermedijari 14 mogu također da služe kao pogodni polazni materijali za inkorporiranje amina na spiroindane, vidjeti shemu 10. Formiranje oksima spiroindanona sa hidroksilamin hidrokloridom u pogodnom otapalu kao što je etanol u prisustvu natrijevog hidroksida i zatim redukcija oksima osigurava amin 21. Amino grupa iz 21 može lako da se alkilira, acilira, sulfonizira ili da reagira sa izocijanatnim postupcima obično poznatim stručnjacima.

Hiralni aminospiroindani se dobivaju mnogobrojnim postupcima uključujući razdvajanje racemata klasičnim postupcima. Na primjer, razdvajanje se može postići formiranjem diastereoizomernih soli racemskih amina sa optički aktivnim kiselinama kao što su D- i L- vinska kiselina. Određivanje apsolutne stereokemije može da se izvrši nizom načina uključujući kristalografiju X-zracima pogodnog kristalnog derivata kao što su soli D- ili L-vinske kiseline.

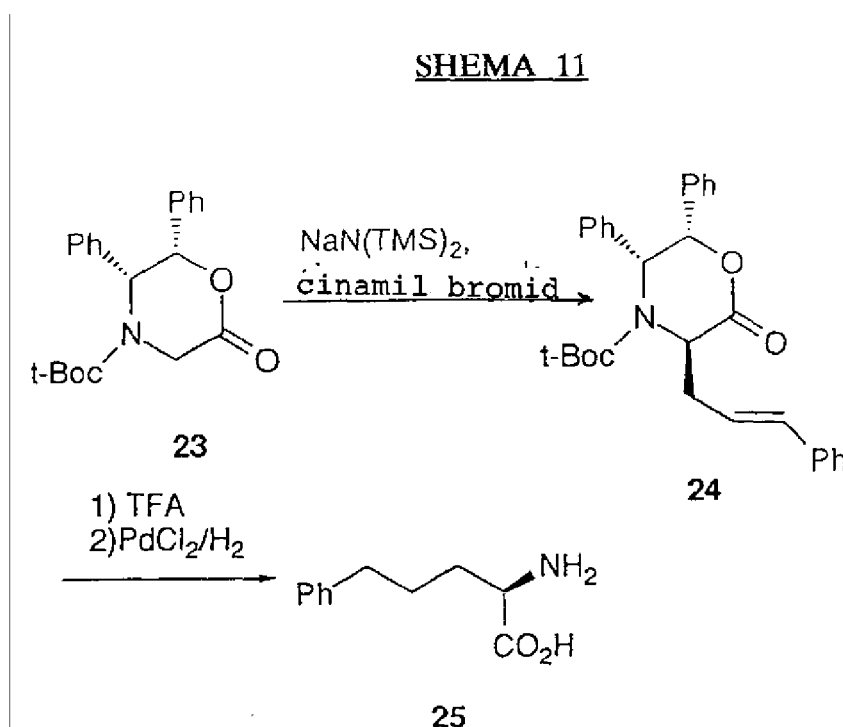
SHEMA 10

Spojevi formula I i II prema ovom izumu, dobivaju se iz različitih supstituiranih prirodnih i sintetskih amino kiselina kao što su od formula 22 i 6 i 7 gdje je A supstituirana metilen grupa.

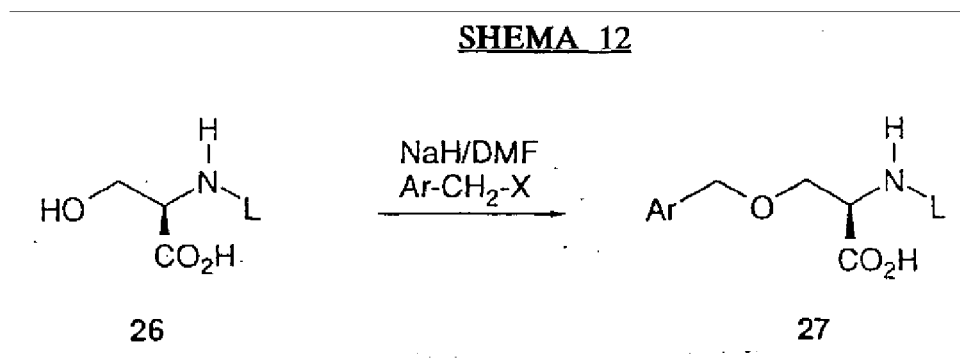


Dobivanje ovih intermedijara se izvodi klasičnim postupcima koji su poznati stručnjacima (Williams, R.M. "Synthesis of Optically Active α -amino Acids" Pergamon Press: Oxford, 1989; Vol. 7). Kada je poželjno da se sintetiziraju ovi intermedijari u optički čistom obliku, neki utvrđeni postupci obuhvaćaju: (1) asimetričnu elektrofilnu animaciju hiralnih enolata (J. Am. Chem. Soc. 1986. 108, 6394-6395, 6395-6397, i 6397-6399), (2) asimetričnu nukleofilnu animaciju optički aktivnih karbonil derivata (J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 1906; Tetrahedron Lett. 1987. 28, 32), (3) diastereoselektivno alkiliranje hiralnih glicin enolat simptoma (J. Am. Chem. Soc. 1991. 113, 9276; J. Org. Chem. 1989. 54, 3916), (4) diastereoselektivnu nukleofilnu adiciju na hiralni elektrofilni glicinat sintron (J. Am. Chem. Soc. 1986. 108, 1103), (5) asimetričnu hidrogenizaciju prohiralnih dehidroamino kiselinskih derivata ("Asymmetric Sunthesis, Chiari Catalysis; Morrison, J.D., Izd.; Academic Press: Orlando, Fl, 1985; Vol 5) i (6) enzimatska sinteza (Angew. Che. Int. Ed. Engl. 1978. 17, 176). D,L-Amino kiseline kao i njihovi amino ili karboksil zaštićeni intermedijari mogu da se razdvoje kristalizacijom soli izvedenih iz optički aktivnih kiselina ili amina. β -Amino kiseline mogu da se dobiju, na primjer, hidrolizom supstituiranih β -laktama kao što je opisano u US Patentu 5206237.

Na primjer, alkiliranje enolata difeniloksazinona 23 (J. Am. Chem. Soc. 1991. 113, 9276) sa cinamil bromidom u prisustvu natrij bis (trimetilsilil)amida protiče glatko tako da se dobiva 24, koji se konvertira u željenu (D)-2-amino-5-fenilpentanovu kiselinu 25 uklanjanjem N-t-butiloksikarbonilne grupe sa trifluorocetenom kiselinom i hidrogenizacijom preko PdCl_2 katalizatora (shema 11).



Intermedijari formule 22 koji su O-benzil-(D)-serin derivati 27 dobivaju se uobičajeno upotrebljavajući poznati postupak iz pogodno supstituiranih benzil halogenida i N-zaštićenog -(D)-serina 26. Zaštitna grupa L je uobičajeno BOC ili CBZ grupa. Benziliranje 26 može da se izvrši nizom postupaka dobro poznatih u literaturi uključujući i deprotonizaciju sa dva ekvivalenta natrijevog hidrida u inertnom otapalu kao što je DMF i zatim tretiranjem sa jednim ekvivalentom različitih benzil halogenida (Synthesis 1989. 36) kao što je prikazano na shemi 12.

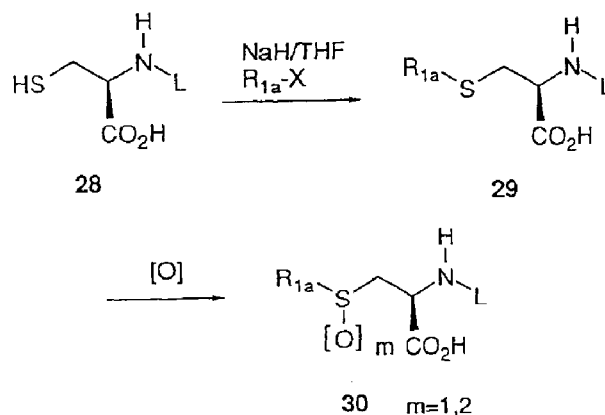


O-alkil-(D)-serin derivati se također dobivaju koristeći ovaj postupak i alkil halogenide.

Alkiliranje N-zaštićenog-(D)-cisteina 45 vrši se postupkom opisanim u sintezama derivata (D)-serina i ilustrirano je niže se $R_{1a}-X$ gdje je X grupa koja odlazi kao što su halogenidi i meziloksi grupe kao što je prikazano u shemi 13.

5

HEMA 13

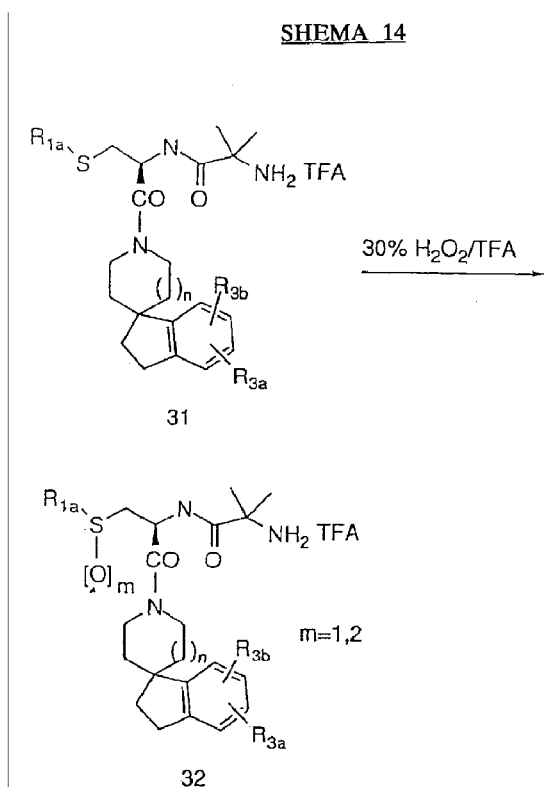


Oksidacija derivata cisteina 29 u sulfoksid 30 ($m = 1$) i sulfon 30 ($m = 2$) može da se izvrši sa mnogim oksidirajućim sredstvima (za pregled oksidacije sulfida pogledati Org. Prep. Proced. Int. 1982. 14, 45). Često se upotrebljava natrijev perjodat (J. Org. Chem. 1967. 32, 3191) za sintezu sulfoksida, a kalijev hidropersulfat (OXONE) (Tetrahedron Lett. 1981. 22, 1287) se upotrebljava za sintezu sulfona.

Stoga, različite supstituirane amino kiseline mogu da se inkorporiraju u stimulans lučenja hormona rasta preko kemije detaljno opisane u shemama 1 i 8. Stimulansi lučenja koji sadrže sulfoksidnu ili sulfonsku funkcionalnu grupu mogu također da se dobiju iz stimulanasa lučenja cisteina upotrebom natrijevog perjodata ili OXONE^R. Alternativno, vodikov peroksid može da se upotrijebi kao oksidacijsko sredstvo u posljednjem stupnju sinteze, kao što je prikazano u shemi 14. Sulfoksid 32 ($m = 1$) i sulfon 32 ($m = 2$) analozi mogu da se odvoje preparativnom tankoslojnom kromatografijom.

15

HEMA 14



Uklanjanje amino zaštitnih grupa može da se postigne nizom postupaka poznatih u tehnici; kao što je opisano gore u Protective Groups in Organic Synthesis. T.w. Green, John Wiley and Sons, NY. 1981.

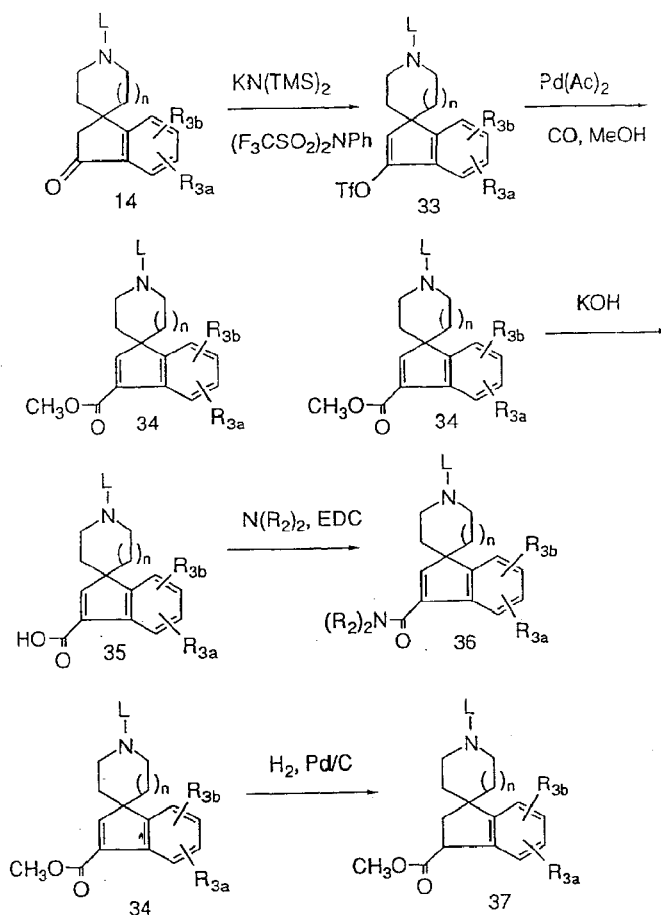
Spojevi formule I gdje su R^4 i R^5 svaki vodik mogu dalje da se prerade redukcijskim alkiliranjem sa aldehidom gore navedenim postupcima ili alkiliranjem kao što je reakcijom sa različitim epoksidima. Proizvodi, dobiveni kao hidrokloridi ili soli trifluoroctene kiseline, se obično prečišćuju reverzno važnom visoko rezolucijskom tekućom kromatografijom (HPLC) ili prekrizaliziranjem.

Homolizacija spiroindanona 14 osigurava lagan pristup spiroindanil intermedijarima koji sadrže kiselinske i estarske grupe. Ova kemija je opisana u shemi 15 niže. Tretiranje 14 sa bazom u inertnom otapalu kao što je THF i zatim adicija triflacionog sredstva osigurava enol triflata. Karboksiliranje enol triflata prema postupku Cachi-a, S. Tetrahedron Letters. 1985. 1109-1112 osigurava estar 34. Zaštitna grupa može tada da se ukloni kao što je opisano gore i dobiveni amin može da se inkorporira u stimulans lučenja preko kemije opisane u shemama 1 i 8. Stimulans lučenja koji sadrži kiselinsku funkciju lako se dobiva preko saponifikacije estarske grupe kao finalni stupanj sinteze.

Saponifikacija estra 34 osigurava kiselinu koja može uobičajeno da se derivatizira kao na primjer reakcijom sa aminom u prisustvu sredstva za kuplovanje kao što je EDC pri čemu se dobivaju amidi koji mogu tada da se inkorporiraju u stimulanse lučenja prema kemiji detaljno opisanoj u shemama 1 i 8.

Hidrogenizacija 34 upotrebljavajući paladij katalizator u inertnom otapalu osigurava zasićene spojeve koji mogu zatim ili da se prevedu u derivate (derivatiziraju) kao što je gore opisano, ili da se koriste do finalnog proizvoda preko kemije opisane u shemama 1 i 8. Estar može također da se reducira do primarnog alkohola sa LAH i do aldehida sa DIBALH. Redukcijsko alkiliranje aldehida se amonijevim acetatom i natrijevim cijanoborhidridom daje amino metil analog. Ovi hidroksimetil i aminometil analozi mogu tada dalje da reagiraju i osiguravaju dodatne stimulanse lučenja hormona rasta opće formule I. Hiralne kiseline su dostupne različitim postupcima poznatim stručnjacima uključujući asimetričnu katalitičku hidrogenizaciju i razdvajanje para diastereoizomernih soli dobivenih reakcijom sa hiralnim aminom kao što je D ili α -metilbenzilamin. Apsolutna stereokemija može da se odredi na različite načine uključujući kristalografiju X-zracima pogodnog kristalnog derivata.

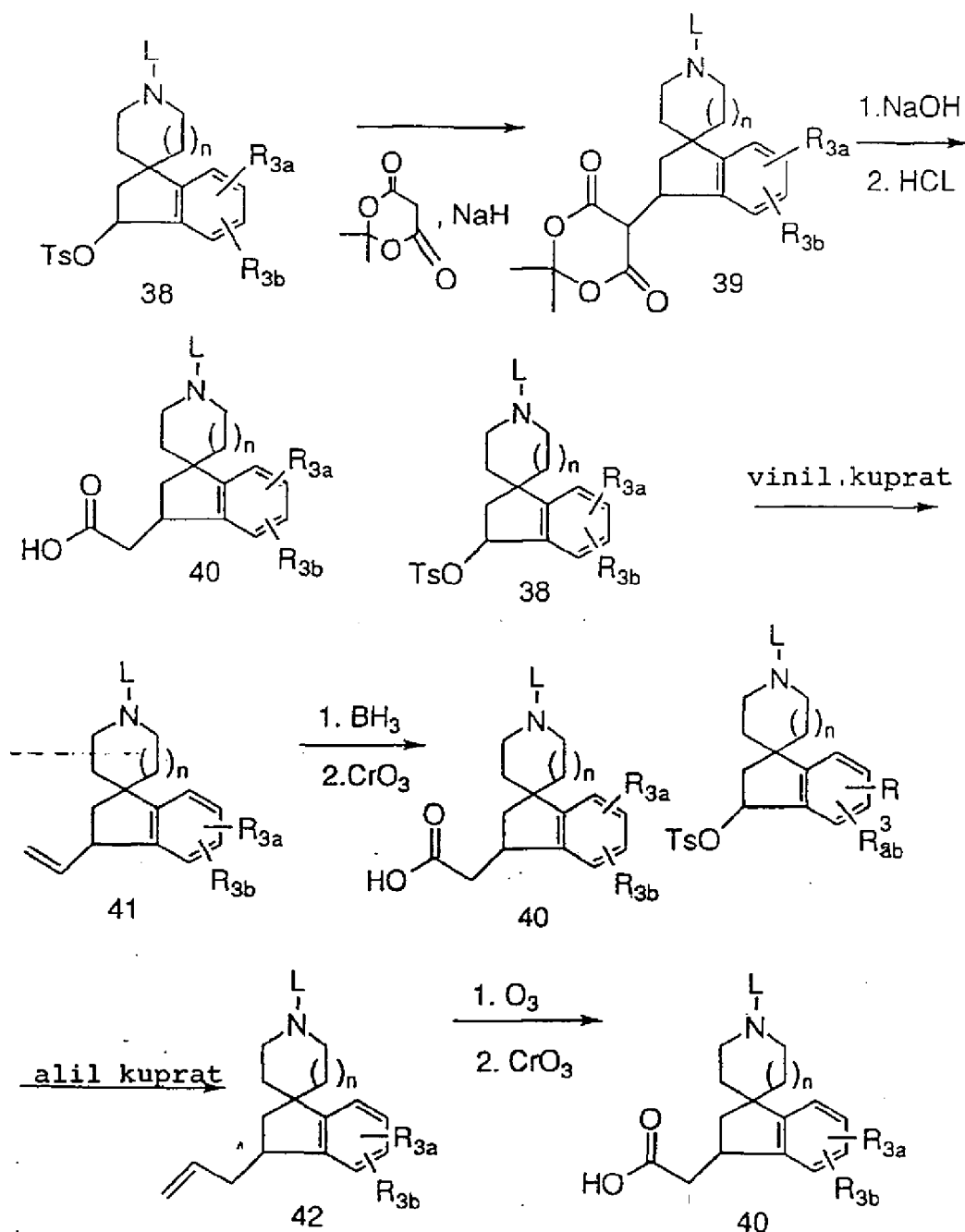
SHEMA 15



Spiroindan intermedijari, za inkorporiranje u stimulanse lučenja hormona rasta, mogu dalje da se prerađuju u benzil položaju kemijom detaljno opisanom u slijedećim shemama.

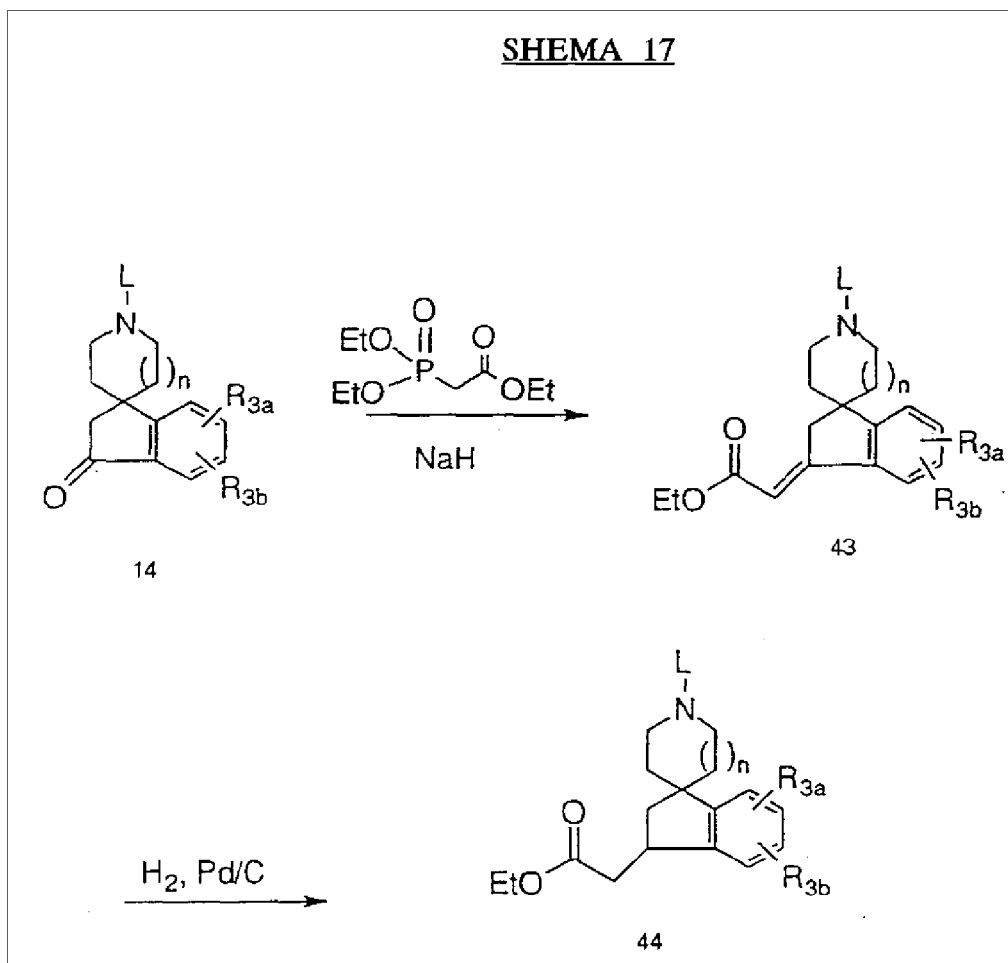
- 5 Homolozi estra 37 mogu pogodno da se dobiju različitim postupcima koji su poznati stručnjacima, uključujući dislokaciju aktiviranog alkohola kao što je tozilat 38 pomoću malonatnog nukleofila, a zatim dekarboksilacijom ili reakcijom sa kupratom, a zatim podešavanjem dužine lanca ili oksidacijskog stanja kako je pogodno, vidjeti shemu 16 niže.

SHEMA 16



Alternativno, reakcija spiroindanona 14 sa Wittigovim ili Emmons-ovim reagensima također osigurava pristup homolozima estra 37. Kemija je opisana niže u shemi 17. Tretiranje trietilfosfonoacetata sa bazom u inernom otapalu kao što je THF, a zatim adicija ketona 14 osigurava nezasićeni ester 43. Hidrogenizacija 43 upotrebljavajući paladijev katalizator u inernom otapalu osigurava zasićeni ester 44. Zaštitna grupa može da se ukloni kao što je opisano gore i dobiveni amin može da se inkorporira u stimulanse lučenja preko kemije opisane u shemama 1 i 8.

Stimulans lučenja koji sadrži kiselinsku funkciju može da se dobije saponifikacijom estarske funkcije kao finalni stupanj sinteze.



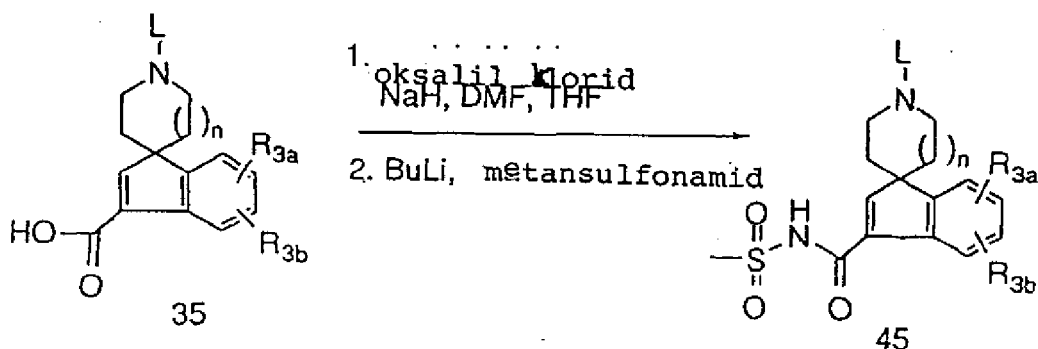
Hiralni estri i kiseline su dostupni pomoću različitih postupaka koji su poznati stručnjacima, uključujući asimetričnu katalitičku hidrogenizaciju, kromatografsko razdvajanje para diastereoizomera, i preko kristalizacije soli formiranih iz hiralnih amina kao što su D ili L- α -metilbenzilamin. Apsolutna stereokemija može da se odredi na različite načine, uključujući kristalografiju pomoću X-zraka pogodnog kristalnog derivata.

Estar može da se reducira do alkohola tretiranjem sa LAH i do aldehida sa DIBALH. Redukcijsko alkiliranje aldehida sa amonijskim acetatom i natrijevim cijanoborhidridom daje amino metil analog. Ovi hidroksimetil i aminometil analozi mogu tada dalje da reagiraju pri čemu se dobivaju dodatni stimulansi lučenja hormona rasta opće formule I.

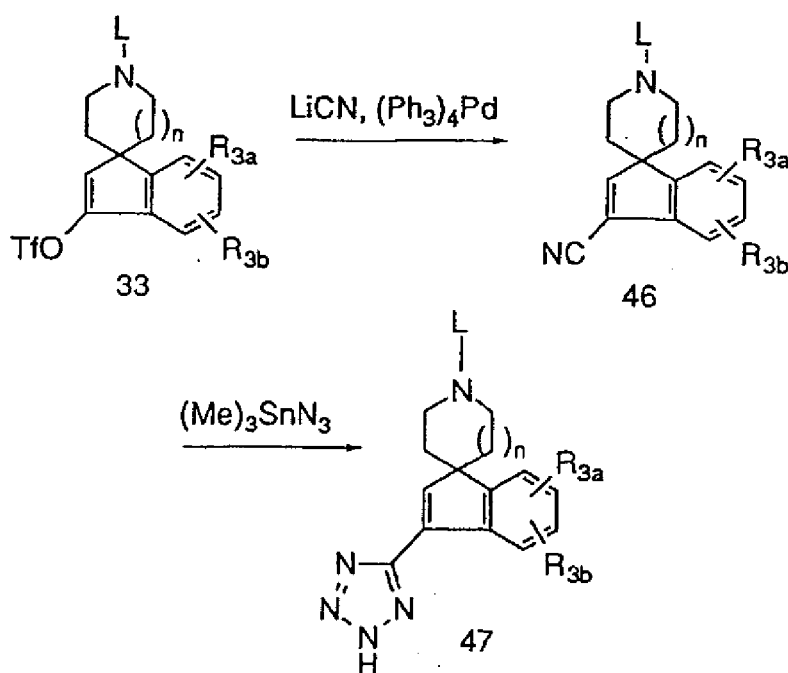
Saponifikacija estera 44 osigurava kiselinu koja može pogodno da se prevede u derivate kao na primjer reakcijom sa aminom u prisustvu sredstva za kuplovanje kao što je EDC i daje amide koji mogu da se inkorporiraju u stimulanse lučenja kao što je detaljno opisano u shemama 1 i 8.

Moguća je homologacija estera 44 upotrebljavajući niz postupaka poznatih stručnjacima, uključujući i postupak opisan u J. Org. Chem., 1992. 57 7194-7208.

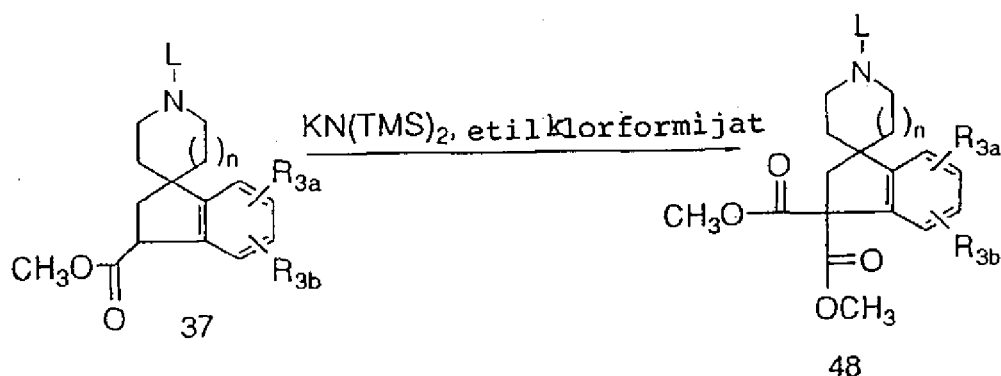
Različiti ekvivalenti kiselina mogu također da se inkorporiraju u spiroindan intermedijare na primjer, acilsulfonamidi se lako dobijaju iz kiselina kao što su 35 i 40. Tretiranjem spiroindan kiseline sa bazom u inernom otapalu kao što je THF, a zatim adicijom oksalil klorida osigurava se kiselinski klorid koji se tretira zatim sa natrijevom soli sulfonamida. Zaštitna grupa može tada da se ukloni upotrebljavajući hemizam opisan gore i dobiveni amin može da se inkorporira u stimulanse lučenja upotrebljavajući hemizam opisan u shemama 1 i 8.

SHEMA 18

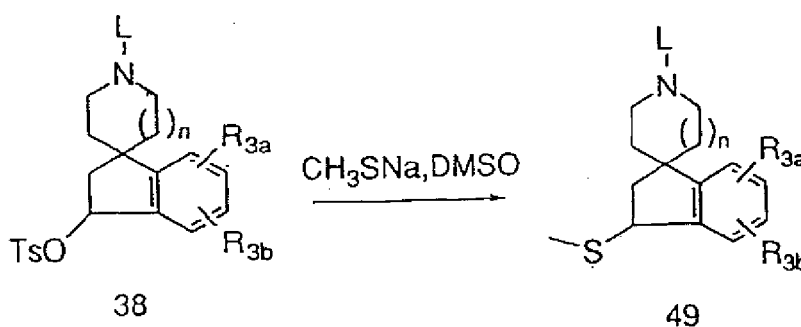
Tetrazol spiroindan intermedijari su dostupni iz nitrila kraćih i dužih homolognih serija. Na primjer, reakcija enol triflata 33 sa cijanidnim anjonom i paladij katalizatorom u prisustvu inertnog otapala kao što je toluol, osigurava nezasićen nitril koji može da se konvertira u tetrazol reakcijom sa trimetilstanil azidom u inertnom otapalu na povišenim temperaturama. Redukcija dvogube veze indena u 45 i 47 sa katalizatorom kao što je Pd/C u etanolu daje odgovarajuće zasićene analoge.

SHEMA 19

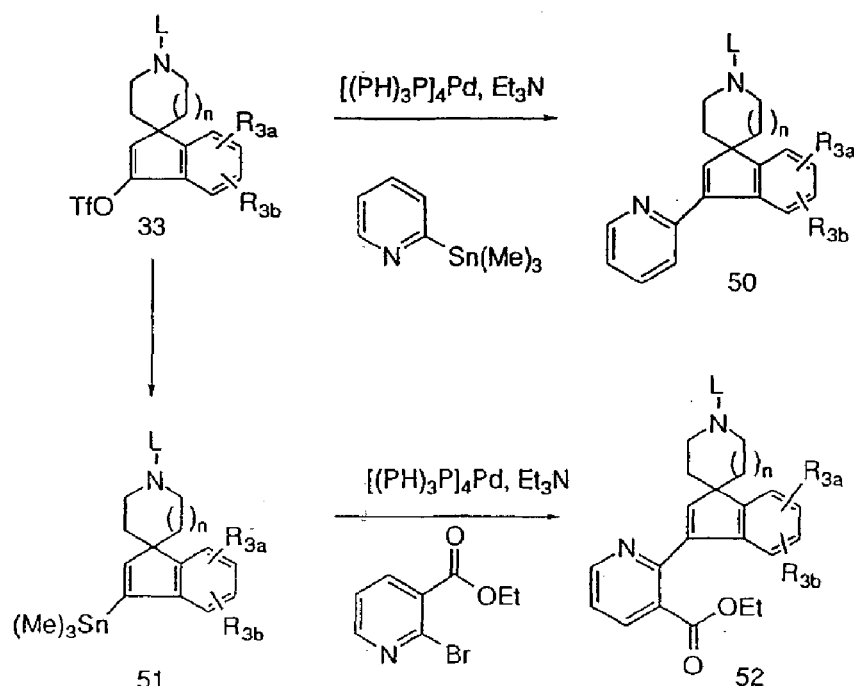
Estri kao što su 37 mogu pogodno da se aciliraju ili alkiliraju susjedno estarskoj funkciji tretiranjem sa različitim bazama i sredstvima za alkiliranje ili aciliranje. Na primjer, reakcijom 37 sa kalij bis (trimetilsililamidom) u inertnom otapalu kao što je THF, a zatim adicijom etil klorformijata osigurava se 48 u dobrom prinosu. Uklanjanje zaštitne grupe i inkorporiranje u stimulanse lučenja može da se postigne kao što je opisano gore.

SHEMA 20

Daljna supstitucija na benzil položaju spiroindana se lako vrši preko tozilat alkohola 18. Moguća je dislokacija tozilat sa različitim nukleofilima. Na primjer tretiranje tozilat 38 sa natrij tiometoksidom u DMSO osigurava se sulfid 49. Zaštitna grupa može da se ukloni kao što je opisano gore i dobiveni amin može da se inkorporira u stimulanse lučenja upotrebljavajući hemizam opisan u shemama 1 i 8. Alternativno, sulfid može da se oksidira do sulfoksida ili sulfona tretiranjem sa pogodnim oksidacijskim sredstvom prije oslobađanja od zaštite ili kao finalni stupanj u sintezi.

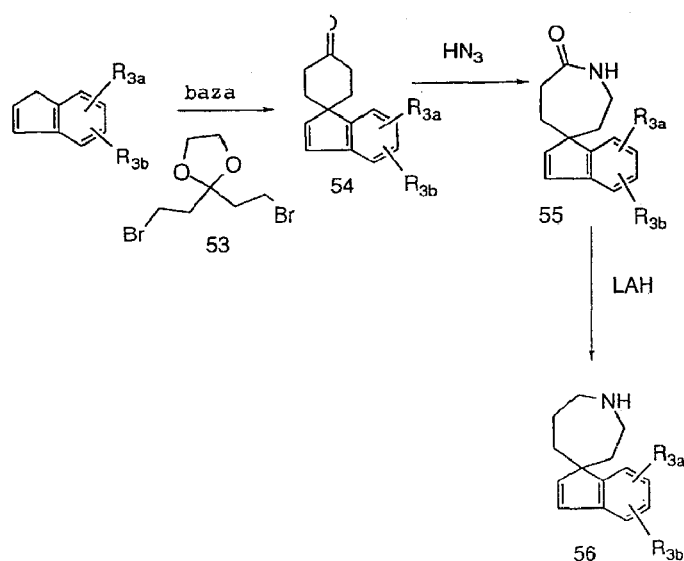
SHEMA 21

Inkorporiranje aril i heteroaril grupa u benzil položaj spiroindana vrši se najpogodnije preko enol triflata 33. Paladij katalizirana reakcija enol triflata sa različitim aril ili heteroarilstananima u inernom otapalu kao što je toluol osigurava željene intermedijare. Na primjer 2-trimetilstanilpiridin reagira sa 33 u prisustvu katalitičke količine tetrakis(trifenilfosfen) paladija u toluolu pri refluksu, pri čemu se dobiva kuplovan proizvod 50. Alternativno, enol triflat 33 može da se konvertira u vinil stanana 51 reakcijom sa heksametildikalaj i paladij katalizatorom u inernom otapalu kao što je toluol. Vinil stanana može tada da se kupluje sa različitim aril ili heteroaril bromidima ili triflatima, na primjer kuplovanjem na 2-brom-3-karbometoksipiridine osigurava 52. Zaštitna grupa L može da se ukloni iz kuplovanih proizvoda upotrebljavajući kemiju opisanu gore i dobiveni amin može da se uključi u stimulanse lučenja kao što je opisano gore u shemama 1 i 8.

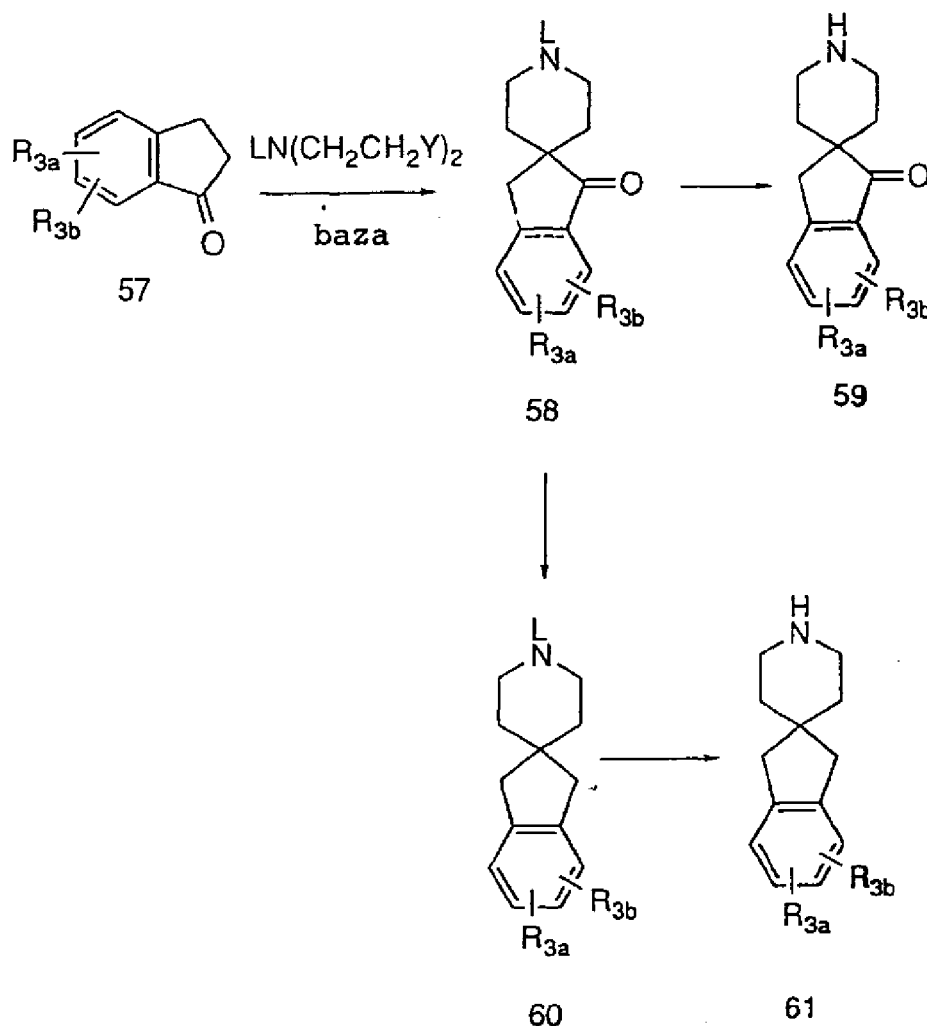
SHEMA 22

Spiropiperidinski prsten stimulanasa lučenja hormona rasta može da se zamijeni sa spiroazepinskim prstenom.

- 5 Alkiliranje indena sa dibromidom 53, dobivenim kao što je opisano u J. Am. Chem. Soc. 1990, 9001-9003, i bazom u inertnom otapalu kao što je THF, a zatim tretiranjem kiselinom osigurava keton 54. Ekspanzija prstena ketona može da se postigne upotrebljavajući različite postupke uključujući tretiranje ketona sa dušičnovodičnom kiselinom u inertnom otapalu kao što je kloroform. Laktam može tada da se reducira do amina reakcijom sa LAH u inertnom otapalu kao što je THF. Dobiveni amin može da se inkorporira u stimulanse lučenja upotrebljavajući hemizam opisan u shemama 1 i 8 i
- 10 dvoguba veza u indenu 56 može da se reducira ili dalje supstituira kao što je ovdje opisano za spiroindenilpiperidine i njihove L zaštićene derivate.

SHEMA 23

Alternativni spiro spojevi se lako dobivaju iz 1-indanona. Na primjer, 1-indanon 57 može da se alkilira u prisustvu baze, kao što je natrijev hidrid ili litijev ili kalijev bis (trimetilsilil)amid sa zaštićenim bis 2-haloetil aminom, gdje je L definirana zaštitna grupa kao što je metil, benzil, t-Boc, ili Cbz, itd., i Y može da bude Cl, Br, I, u inernom otapalu kao što je THF ili DMF, pri čemu se dobiva spiropiperidin 58. Zaštitna grupa može da se ukloni postupcima opisanim gore da bi se dobila formula 59. Ketonska funkcionalnost može da se reducira do alkohola upotrebljavajući natrijev borhidrid ili može potpuno da se reducira do metilena također koristeći uvjete poznate stručnjacima. Na primjer, redukcija ketona sa natrijevim borhidridom, a zatim katalitička hidrogenizacija daju spoj 60. Uklanjanje zaštitne grupe L daje opću strukturu 61. Spiropiperidini strukture 59 ili 60 mogu tada da se inkorporiraju u stimulanse lučenja hormona rasta hemizmom opisanim gore. Alternativno, keton može da se reducira poslije inkorporiranja u stimulanse lučenja.



Zapaženo je da se redoslijed izvođenja prethodnih reakcijskih shema može mijenjati tako da olakša reakciju ili da spriječi formiranje neželjenih reakcijskih proizvoda.

Spojevi koji oslobađaju hormon rasta formule I i II su korisni in vitro kao jedinstveni instrumenti za razumijevanje kako se lučenje hormona rasta regulira na nivou hipofize. Ovo obuhvaća upotrebu u procjenjivanju mnogih faktora za koje se misli ili zna da utječu na lučenje hormona rasta, kao što su starost, pol, faktori ishrane, glukoza, amino kiseline, masne kiseline, kao i stanja uzdržavanja od hrane i ne uzdržavanja od hrane. Pored toga, spojevi prema ovom izumu mogu da se upotrebe u procjenjivanju kako drugi hormoni modificiraju aktivnost oslobađanja hormona rasta. Na primjer, već ranije je ustanovljeno da somatostatin inhibira oslobađanje hormona rasta. Drugi hormoni koji su važni i za koje je potrebno da se proučava kakav je njihov efekt na oslobađanje hormona rasta obuhvaćaju gonadalne hormone, na pr., testosteron, estradiol i progesteron; adrenalne hormone, npr., kortizol i druge kortikoide, epinefrin i norepinefrin; pankreatične i gastrointestinalne hormone, npr., insulin, glukagon, gastrin, sekretin; vazoaktivne peptide, npr., bombesin, neurokinine; i tiroidne hormone, npr., tiroksin i trijodotironin. Spojevi formule I i II mogu također da se upotrebe da se ispituju mogući negativni ili pozitivni rezultati efekata nekih hormona hipofize, na pr., hormona rasta i endorfin peptida, na hipofizu da modificira oslobađanje hormona rasta. Od naročito značajnog naučnog značaja je upotreba ovih spojeva da se objasne subćelijski mehanizmi koji posreduju u oslobađanju hormona rasta.

Spojevi formule I i II mogu da se primjenjuju na životinje, uključujući i ljude, da se oslobodi hormon rasta in vivo. Na primjer, spojevi mogu da se primjenjuju na komercijalno važne životinje kao što su svinje, stoka, ovce i slično da se ubrza i poveća njihova brzina i opseg rasta, da se poveća efikasnost hrane i da se poveća proizvodnja mlijeka kod takvih životinja. Pored toga, takvi spojevi mogu da se primjenjuju kod ljudi in vivo kao dijagnostička sredstva za direktno određivanje da li je hipofiza sposobna da oslobodi hormon rasta. Na primjer, spojevi formule I i II mogu da se primjene in vivo na djecu. Uzorci seruma uzeti prije i poslije takve primjene mogu da se analiziraju na hormon rasta. Usporedbe količina hormona rasta u svakom od ovih uzoraka biti će način za direktno određivanje sposobnosti hipofize pacijenta da oslobodi hormon rasta.

Prema tome, ovaj izum obuhvaća unutar svog okvira farmaceutske kompozicije koje sadrže kao aktivnu komponentu, najmanje jedno od spojeva formule I zajedno sa farmaceutskim nosačem ili razblaživačem. Opciono, aktivna komponenta farmaceutskih kompozicija može da sadrži anaboličko sredstvo pored najmanje jednog od spojeva formule I ili neke druge kompozicije koja ima drugačiju aktivnost, npr. antibiotskog permitanta rasta, ili sredstvo za tretiranje osteoporoze ili u kombinaciji sa kortikosteroidom da bi se smanjili na minimum katabolički sporedni efekti, ili sa drugim farmaceutski aktivnim materijalima gdje kombinacija povećava efikasnost i smanjuje na minimum sporedne efekte.

Sredstva koja potpomažu rast i anabolička sredstva obuhvaćaju, ali nisu ograničena na TRH, dietilstilbestrol, estrogene, β -agoniste, teofilin, anaboličke steroide, enkefaline, E-serije prostaglandina, spojevi opisani u U.S. Patentu No. 3,239,345, npr. zeranol, i spojevi opisani u U.S. Patentu No. 4,036,979, na pr., sulbenoks ili peptide opisane u U.S. Patentu No. 4,411,890.

Još jedna upotreba stimulanasa lučenja hormona rasta prema ovom izumu je u kombinaciji sa drugim stimulansima lučenja hormona rasta, kao što su peptidi GHRP-6, GHRP-1 koji oslobađaju hormon rasta kao što su opisani u U.S. Patentima No. 4,411,890 i publikacijama WO 89/07110, WO 89/07111 i B-HT920 kao i heksarelin i u novije vrijeme otkriven GHRP-2 kao što je opisano u WO 93/04081 ili hormon (GHRH, također obilježen kao GRF) koji oslobađa hormon rasta i njegovi analozi ili hormon rasta i njegovi analozi ili somatomedini uključujući IGF-1 i IGF-2 ili α -adrenergične agoniste kao što su klonidin ili serotonin 5HTID agonisti kao što su sumatriptan ili sredstva koja inhibiraju somatostatin ili njegovo oslobađanje kao što su fizostigmin i piridostigmin.

Kao što je dobro poznato stručnjacima, poznate i potencijalne upotrebe hormona rasta su različite i mnogobrojne. Prema tome, primjena spojeva prema ovom izumu za svrhu stimulacije oslobađanja endogenog hormona rasta može da ima iste efekte kao i upotrebe samog hormona rasta. Ove različite upotrebe hormona rasta mogu da budu zbrojene na slijedeći način: stimuliranje oslobađanja hormona rasta kod starijih ljudi; tretiranje nedostatka hormona rasta kod odraslih ljudi; prevencija kataboličkih sporednih efekata glukokortikoida, tretiranje osteoporoze, stimulacija imunog sistema, ubrzavanje zacjeljivanja rana, ubrzavanje zarastanja frakture kostiju, tretiranje usporavanja rasta, tretiranje akutnog ili kroničnog bubrežnog oboljenja ili insuficijencije, tretiranje fiziološkog kratkog stasa, uključujući djecu sa nedostatkom hormona rasta, tretiranje kratkog stasa povezanog sa kroničnom bolešću, tretiranje debljine i usporavanja rasta povezanog sa debljinom, tretiranje usporavanja rasta vezano sa Prader-Willi-evim sindromom i Turner-ovim sindromom; ubrzavanje oporavka i smanjenje hospitalizacije pacijenata od opekotina ili poslije osnovne kirurgije kao što je gastrointestinalna kirurgija; tretiranje intrauterinog usporavanja rasta, skeletne displazije, hiperkortizonizma i Cushingovog sindroma; zamjena hormona rasta kod stresnih pacijenata; tretiranje osteohondrodizplazije, Noonans-ovog sindroma, poremećaja sna, Alzheimer-ove bolesti, usporenog zarašćivanja rana i psihosocijalnih lišavanja; tretiranje pulmonarne disfunkcije i zavisnosti od ventilatora; umanjenje proteinskog kataboličkog odgovora poslije osnovne operacije; tretiranje malabsorpcionih sindroma, smanjenje kaheksija i gubitka proteina uslijed kronične bolesti kao što je kancer ili SIDA; ubrzavanje dobivanja težine i porasta proteina kod pacijenata na TPN (total parenteral nutrition) (totalnoj parenteralnoj ishrani); tretiranje hiperinsulinemije uključujući nesidoblastozu; pomoćno tretiranje za indukciju ovulacije i prevenciju i tretiranje gastričnih i duodenalnih ulcera; za stimulaciju razvoja timusa i prevenciju opadanja funkcije timusa sa starošću; pomoćne terapije za pacijente na kroničnoj hemodijalizi; tretiranje imunopotisnutih pacijenata i povećanja antitijelo odgovora poslije cijepljenja; povećanje jačine mišića, pokretljivosti, održavanje debljine kože, metaboličke homeostazije, renalne homeostazije kod osjetljivih starijih osoba; stimulacije osteoblasta, rekonstrukcije kostiju i rast hrskavice; tretiranje neuroloških oboljenja kao što su periferalna i lijevom izazvana neuropatija; Guillian-Barre-ovog sindroma, aminotropna lateralna skleroza, multipla skleroza, cerebrovaskularni udesi i demielinacione bolesti; stimulacija imunog sistema kod pratećih (domaćih) životinja i tretiranje poremećaja starenja kod pratećih životinja; stimuliranje rasta kod stočnog fonda, i stimuliranje rasta vune kod ovaca.

Stručnjacima je poznato, da postoje mnogobrojni spojevi koji se sada upotrebljavaju u cilju da se tretiraju bolesti ili terapijske indikacije nabrojane gore. Kombinacija ovih terapijskih sredstava, od kojih su neka također spomenuta gore, sa stimulansom lučenja hormona rasta prema ovom izumu dovesti će do dodatnih komplementarnih i često sinergističkih svojstava za povećanje potpomaganja rasta anaboličkih i željenih svojstava ovih različitih terapijskih sredstava. U ovim kombinacijama, terapijska sredstva i stimulansi lučenja hormona rasta prema ovom izumu mogu da

budu nezavisno prisutni u dozama koje se kreću od jednog stotog do jednog puta od nivoa doze, koji su efikasni kada se ovi spojevi i stimulanasi lučenja koriste pojedinačno.

Kombinirana terapija da bi se inhibirala resorpcija kostiju, spriječila osteoporoza i ubrzalo zaliječivanje lomova kostiju može se ilustrirati kombinacijom bisfosfonata i stimulanasa lučenja hormona rasta prema ovom izumu. Upotreba bisfosfonata za ove namjene dana je u pregledu, na primjer, Hamdy, N.A.T., "Role of bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases". Trends in Endocrinol. Metab., 1993. 4, 19-25. Bisfosfonati sa ovim namjenama obuhvaćaju alendronat, triludronat, dimetil - APD, rizedronat, etidronat, YM-175, klodronat, pamidronat, i BM-210995. Prema njihovoj jačini, nivoi oralnih dnevnih doza bisfosfonata od između 0.1 mg i 5 g i dnevni nivoi stimulanasa lučenja hormona rasta prema ovom izumu od između 0.01 mg/kg do 20 mg/kg tjelesne težine primjenjuju se na pacijente koji dobivaju efikasan tretman za osteoporozu.

Spojevi prema ovom izumu mogu da se primjenjuju oralno, parenteralno (npr. intramuskularnim, intraperitonealnim, intravenskim ili subkutanom injekcijama, ili kao implantati), nazalnim, vaginalnim, rektalnim, sublingualnim ili lokalnim putovima i mogu da se formuliraju u oblicima doza pogodnim za svaki način primjene.

Čvrsti oblici doza za oralnu primjenu obuhvaćaju kapsule, tablete, pilule, praškove i granule. U takvim čvrstim oblicima doza, aktivni spoj se miješa sa najmanje jednim inertnim farmaceutski nosačem, kao što su saharoza, laktoza ili škrob. Takvi oblici doza mogu također da sadrže, kao što je normalno praksa, dodatne supstance drugačije nego što su inertni razblaživači, na pr., sredstva za podmazivanje kao što je magnezijev stearat. U slučaju kapsula, tableta i pilula, oblici doza mogu također da sadrže i sredstva za puferiranje. Tablete i pilule mogu dodatno da se dobivaju sa vanjskim oblogama.

Tekući oblici doza za oralnu primjenu obuhvaćaju farmaceutski prihvatljive emulzije, otopine, suspenzije, sirupe, eliksire koji sadrže inertne razblaživače koji se uobičajeno koriste u tehnici, kao što je voda. Pored takvih inertnih razblaživača, kompozicije mogu također da obuhvaćaju ađuvanse, kao što su sredstva za močenje, emulgiranje, i suspendiranje i sredstva za zaslađivanje, davanje ukusa, i sredstva za parfumeriranje.

Preparati prema ovom izumu za parenteralnu primjenu obuhvaćaju sterilne vodene i ne-vodene otopine, suspenzije, ili emulzije. Primjeri ne-vodenih otapala ili nosilaca su propilen glikol, polietilen glikol, biljna ulja, kao što su maslinovo ulje ili kukuruzno ulje, želatin, i injekcioni organski estri kao što je etil oleat. Takvi oblici doza mogu da sadrže ađuvanse kao što su sredstva za konzerviranje, močenje emulgiranje i dispergiranje. Oni mogu da se steriliziraju pomoću, na primjer, filtracije kroz filter koji zadržava bakterije, inkorporiranja sredstava za sterilizaciju u kompoziciju, ozračivanja kompozicije, ili zagrijavanjem kompozicije. Oni mogu također da se proizvedu u obliku sterilnih čvrstih kompozicija koje mogu da se otope u sterilnoj vodi, ili nekom drugom sterilnom injektibilnom mediju neposredno prije upotrebe.

Kompozicije za rektalnu ili vaginalnu primjenu su prvenstveno supozitorije koje mogu da sadrže, pored aktivne supstance, ekscipijente kao što su kakao maslac ili vosak za supozitorije.

Kompozicije za nazalnu ili sublingualnu primjenu se također proizvode sa standardnim ekscipijentima koji su dobro poznati u tehnici.

Doze aktivne komponente u kompozicijama prema ovom izumu mogu da se mijenjaju; međutim, neophodno je da je količina aktivne komponente takva da se dobije pogodan oblik doze. Odabrana doza zavisi od željenog terapijskog efekta, od načina primjene, i od trajanja tretiranja. Uglavnom se primjenjuju nivoi doza od između 0.0001 do 100 mg/kg tjelesne težine svakodnevno na pacijente i životinje, npr., sisare, da bi se postiglo efikasno oslobađanje hormona rasta.

Slijedeći primjeri su osigurani isključivo u svrhu dalje ilustracije i nisu namijenjeni da budu ograničenja za objavljeni izum.

Primjer 1

N-1(R,S)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]-karbonil/-2-(indazol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar/1(R,S)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]karbonil/-2-(indazol-3-il)etil/karbaminske kiseline

U smjesu od 81 mg (0.265 mmola) DL-2-amino-3-indazol)propionske kiseline (J. Am. Chem. Soc, 1952, 2009), 74 mg (0.33 mmola) 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-hidroklorida /chambers, i surad., J. Med. Chem., 1992, 35, 2036/, 45 mg 0.33 mmola) HOBt, i 0.047 ml (0.33 mmola) NMM u 1.0 ml diklormetana i 0.5 ml DMF, dodaje se 63 mg (0.33 mmola) EDC. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći i zatim se izluči u etil acetat, pere sekvencionalno sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog bikarbonata i slanom otopinom. Organski sloj se suši preko anhidriranog natrijevog sulfata, filtrira i zatim se koncentrira. Pročišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, diklormetan/etil acetat 3:1) dobiva se 42 mg (34%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 60/40 smjesa konformera): 7.80-7.65 (m, 1H), 7.50-7.31 (m, 2H), 7.22-7.04 (m, 5H), 6.81-6.60 (m, 1H), 5.88-5.72 (m, 1H), 5.26-5.08 (m, 1H), 4.58-4.38 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.10 (dt, 2/5H), 2.90-2.56 (m, 3 3/5H), 1.92-1.58 (m, 3H), 1.51-1.12 (m, 1 2/5H), 0.78 (dt, 3/5H).

Stupanj B:

N-1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indazol-3-il-etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

Otopina od 37 mg (0.078 mmola) intermedijara dobivenog u stupnju A u 1:1 smjesi trifluoroctene kiseline i diklormetana sa 0.050 ml anizola, miješa se na sobnoj temperaturi 1 sat. Otopina se koncentrira i destilira dušično sa toluolom. Ostatak se otapa u diklormetanu i ohladi do 0°C. U ovu otopinu se dodaje 18.5 mg (0.091 mmola) Boc alfa metil alanina, 12.2 mg (0.091 mmola) HOBt, 0.013 ml (0.091 mmola) NMM, i 17.3 mg (0.091 mmola) EDC. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 16 sati. Otopina se tada razblažuje sa etil acetatom i zatim se pere sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata, a zatim se slanom otopinom.

Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata i koncentrira. Pročišćavanjem sa "fleš" kromatografijom (silika gel, diklormetan/etil acetat 2:1) dobiva se 29 mg (69%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 2:1 smjesa konformera), 7.83 (d, 2/3H), 7.74 (d, 1/3H), 7.54-7.34 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 5 1/2H), 6.60-6.51 (m, 2/3H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 2/3H), 3.89-3.81 (m, 1/3H), 3.79-3.71 (m, 2/3H), 3.10-(dt, 2/3H), 2.84 (t, 2/3H), 2.78 (t, 1H), 2.69-2.61 (m, 4/3), 1.92 (t, 1H), 1.90-1.80 (m, /3H), 1.67 (dt, 1/3H), 1.44 (s, 8H), 1.38 (s, 4H), 1.29 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.30-1.18 (m, 2/3H), 1.10-1.09 (m, 4/3H), 0.41 (dt, 2/3H).

Stupanj C:

N-1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(indazol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Otopina od 1.3 N HCl/metanol i 26 mg (0.046 mmola) intermedijara dobivenog iz stupnja B, miješa se na sobnoj temperaturi 3 sata i zatim se koncentrira. Prečišćavanjem sa "fleš" kromatografijom (silika gel, diklormetan/metanol/amonijev hidroksid 94:5:1) dobiva se 18.3 mg (85% slobodnog amina). Slobodan amin se otapa u 0.5 ml 1.3N HCl/metanol i zatim se koncentrira pri čemu se dobiva naslovni spoj,

¹H NMR (400 MHz CD₃OD, 60/40 smjesa rotamera): 7.78 (t, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.17-7.04 (m, 4 2/5H), 6.65 (d, 3/5H), 5.48-5.35 (m, 1H), 4.42 (d, 2/5H), 4.33 (d, 3/5H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.65-3.41 (m, 2H), 3.16 (t, 3/5H), 2.90 (t, 2/5G), 2.88 (t, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.81 (dt, 2/5H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.05 (dt, 3/5H), 0.73 (dt, 3/5H). FAB-MS: M/e 460 (m+1).

Primjer 2

N-1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-benzotien-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar/1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(benzotien-3-il)etil/karbaminske kiseline

Naslovni spoj (371 mg, 48%) se dobiva iz 500 mg (1.56 mmola) (RS)-N/t(butiloksikarbonil)-3-benzotienilglicina (int. J. Peptide protein Res. 29, 1987, 118) i 348 mg (1.56 mmola) 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin hidroklorida prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj A).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, smjesa konformera): 7.90-7.71 (m, 2H), 7.5-7.0 (m, 6 1/3H), 6.8-6.7 (m, 2/3H), 5.71-5.50 (m, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 4.5-4.4 (m, 2H), 3.5-3.1 (m, 1H), 3.05-2.55 (m, 4H), 1.9-1.1 (m, 3 2/3H), 0.9-0.8 (m, 2/3H), 0.25 (dt, 2/3H).

5 Stupanj B:

N-/1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(benzotien-3-il)-etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

10 Otopina od 358 mg (0.729 mmola) intermedijara dobivenog u stupnju A u 1:1 smjesi trifluoroctene kiseline i diklormetana miješa se 1 sat. Otopina se koncentrira i destilira dušično iz toluola. Obrok od 200 mg (0.512 mmola) ostatka reagira sa 104 mg (0.512 mmola BOC α-metil alanina prema postupku opisanom u Primjeru 1, stupanj B, pri čemu se dobiva 172 mg (58%) naslovnog spoja.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 60:40 smjesa konformera): 8.05 (d, 6/10H), 7.95 (d, 4/10H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.42-7.11 (m, 6 4/10H), 5.41-5.36 (m, 6/10H), 5.30-5.21 (m, 4/10H), 4.93-4.92 (širok s, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.40-3.11 (m, 3H), 2.88 (dt, 6/10H), 2.50 (dt, 4/10H), 2.12 (dt, 4/10H), 1.90-1.65 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 15H), 1.40-1.30 (m, 4/10H), 1.13 (dt, 1H), 0.86-0.81 (m, 1H), 0.2 (dt, 6/10).

20 Stupanj C:

N-/1(R,S)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(benzotien-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

25 Otopina od 30 mg (0.052 mmola) intermedijara iz stupnja B u 1:1 smjesi trifluoroctene kiseline i diklormetana, miješa se 1 sat i zatim se koncentrira i oslobađa lakih frakcija. Ostatak se razblažuje sa diklormetanom i pere se sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata, suši se preko natrijevog sulfata i koncentrira. Prečišćavanjem "fleš" kromatografijom (silika gel, diklormetan/acetan 1:1) dobiva se 17 mg (69%) amina. Amin se otapa u metanolu i dodaje se 1.0 ekvivalent 4N HCl. Otopina se koncentrira i destilira dušično sa metanolom, pri čemu se dobiva 18 mg naslovnog spoja.

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 3:1 smjesa konformera): 7.95-7.85 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.38-5.32 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.86-2.62 (m, 3H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1 1/3H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.11-1.0 (m, 1H), 0.50-0.39 (m, 1 2/3H), FAB-MS:M/e 476 (m+1).

35 Primjer 3

N-/1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(3',4'-diklorfeniletil)-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

40 Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar N-/1(R,S)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(3',4'-diklorfeniletil)karbaminske kiseline

45 1.63 g naslovnog spoja se dobiva iz 2.2 g (6.6 mmola) N-t-butoksikarbonil-3',4'-diklorfenilglicina (Int. J. Pptide Protein Re. 30, 1987, 13) i 1.48 g (6.60 mmola) 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida prema postupku opisanom u primjeru 1 (stupanj A).

50 Stupanj B:

N-/1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(3', 4'-diklorfeniletil)-2-//1,1-dimetiletiloksikarbonil/-amino/-2-metilpropanamid

55 Otopina od 1.6 g (3.1 mmola) intermedijara iz stupnja A u 1:1 smjesi trifluoroctene kiseline i diklormetana miješa se 1 sat, koncentrira i destilira dušično iz toluola. Obrok od 250 mg (0.484 mmola) ostatka reagira sa 108 mg (0.533 mmola) N-BOC α-metil alanina prema postupku opisanom u primjeru 1 (stupanj B), pri čemu se dobija 171 mg (60%) naslovnog spoja.

Stupanj C:

N-/1(R,S)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4,-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(3',4'-diklorfeniletil)-2-amino-2-metilpropanamid
hidroklorid

Otopina od 40 mg (0.068 mmola) intermedijara iz stupnja B u 1.3 N HCl metanolne soli miješa se 2 sata i zatim se koncentrira i destilira dušično iz toluola. Prečišćavanjem "fleš" kromatografijom (silika gel, diklormetan/metanol/amonijev hidroksid 94:5:1) dobiva se amin. Amin se otapa u HCl/metanolu i miješa se pri čemu se dobiva 26 mg (73%) naslovnog spoja kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 60/40 smjesa konformera): 7.52-7.43 (m, 2H), 7.32-7.06 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.25-2.75 (m, 5 3/5H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 4/5H), 1.58-1.40 (m, 3H), totalno (6H), 1.55 (s) + 1.53 (s) + 1.48 (s) + 1.42 (s), 1.03 (dt, 3/5H). FAB-MS m/e 489 (m+1).

Primjer 4

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(t-butiloksikarbonil)-3,4-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/

U otopinu od 661 mg (2.31 mmola) 1'-(t-butiloksikarbonil)spiro/1H-inden-1,4'-piperidina/ dobivenog postupkom prema Chambers-u, i surad., J. Med. Chem., 1992, 35, 2036/ u 5.0 ml THF, dodaje se 5.8 ml (1.0 M THF, 2.9 mmola) 9-BBN. Reakcijska smjesa se zagrijava na 70°C sve dok TLC analiza ne pokaže da je polazni materijal utrošen. Otopina se koncentrira i ostatak se otapa u diklormetanu. Otopina se ohladi do 0°C i lagano se dodaje u toku 15 minuta 4.1 g (19.2 mmola) PCC. Reakcijska smjesa se zagrije do sobne temperature i zatim se refluksira 30 minuta. Otopina se tada razblažuje sa etrom i filtrira kroz uložak od smjese celita i florisila. Prečišćavanjem "fleš" kromatografijom (silika gel, heksan/etil acetat, 4:1) dobiva se 326 mg (47%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.75-7.60 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 2.85 (dt, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.98 (dt, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Stupanj B:

Spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(2H)-on trifluoracetamid

Otopina intermedijara iz stupnja A u 1:1:0.5 smjesi trifluoroctene kiseline, diklormetana i anizola miješa se 1 sat i zatim se koncentrira i destilira dušično iz toluola, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.81-7.70 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.29-3.04 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.47 (dt, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H).

Stupanj C:

Benzil ester (2R)-/-2-//1,1-dimetiletoksikarbonil/amino/-2,2-dimetil-1-oksoetilamino-1H-indol-3-propionske kiseline

U 5.0 g (16.5 mmola) komercijalno dostupnog N-tBOC-D-triptofana u 100 ml kloroforma, dodaje se 1.80 ml (16.5 mmola) benzil alkohola, 0.20 g (1.65 mmola) 4-N,N-dimetilamino piridina (DMAP), i 3.20 g EDC i miješa se 16 sati.

Reakcijska smjesa se izruči u 100 ml vode i organski sloj se odvaja. Vodeni sloj se dalje ekstrahira sa 2 x 100 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se peru sa 50 ml 10% vodene otopine limunske kiseline, 100 ml 10% vodene otopine natrijevog bikarbonata, suše se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtriraju i koncentriraju, pri čemu se dobiva gusto ulje.

U otopinu ovog ulja u 10 ml diklormetana dodaje se 20 ml trifluoroctene kiseline i miješa se 1 sat. Reakcijska smjesa se koncentrira, pažljivo zaalkalira sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog bikarbonata, i ekstrahira se sa kloroformom (2 x 100 ml). Spojeni organski slojevi se peru sa slanom otopinom (100 ml), suše se preko kalijevog karbonata, filtriraju, i koncentriraju, pri čemu se dobiva 5.46 g amina kao smeđe ulje koje se koristi bez prečišćavanja.

U 5.46 g gornjeg proizvoda u 100 ml kloroforma, dodaje se 3.40 g (22.2 mmola) HOBT, 4.60 g (22.2 mmola) N-BOC- α -metil alanina, i 5.32 g (28.0 mmola) EDC i miješa se 16 sati. Reakcijska smjesa se izruči u 100 ml vode i organski sloj se odvaja. Vodeni sloj se dalje ekstrahira sa 2 x 100 ml kloroforma. Spojeni organski slojevi se peru sa 50 ml 10% vodene otopine limunske kiseline, 100 ml 10% vodene otopine natrijeve bikarbonata, suše se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtriraju i koncentriraju, pri čemu se dobiva 6.94 g proizvoda kao gusto ulje. "Fleš" kromatografijom (200 g SiO₂; heksan-etil acetat kao eluent) dobiva se 4.75 g željenog materijala kao bezbojna pjena.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) α 8.48 široko s, 1H), 7.54 (široko d, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.19 (široko d, 2H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.06 (široko s, 2H), 4.95 (ddd, 1H), 3.30 (2dd, 2H), 1.40 (s, 15H).

Stupanj D:

(2R)-/-2-//1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2,2-dimetil-1-oksoetil/amino/-1H-indol-3-propionska kiselina

U otopinu od 4.75 g materijala iz stupnja B u 100 ml etanola, dodaje se 1.0 g 10% Pd/C i miješa se na sobnoj temperaturi pod H₂ bocom 18 sati. Katalizator se profiltrira kroz uložak od celita i pere se sa etil acetatom. Filtrat se koncentrira, pri čemu se dobiva 2.96 g kiseline kao bezbojna pjena.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.60 (široko s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-6.90 (m, 3H), 6.88 (široko d, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.32 (2 dd, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Stupanj E:

N-1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksikarbonilamino-2-metilpropanamid

Naslovni spoj (763 mg, 1.33 mmola) se dobiva iz 720 mg (2.39 mmola) intermedijara iz stupnja B i 929 mg (2.39 mmola) intermedijara iz stupnja D prema postupku opisanom za Primjer 1 (stupanj A).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 2:1 smjesa konformera): 7.7-7.54 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 2 1/3H), 7.23 (s, 2/3H), 7.17-7.07 (m, 2 1/3H), 6.93-6.91 (m, 2/3H), 5.26-5.24 (m, 1/3H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.99-2.92 (dt, 2/3H), 2.60-2.36 (m, 2 2/3H), 2.20-1.89 (m, 2/3H), 1.45-1.38 (m, 15H), 1.31-1.21 (m, 1H), 1.12 (dt, 2/3H), 0.80-0.76 (m, 2/3H), 0.10 (dt, 2/3H).

Stupanj F:

N-1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Otopina od 121 mg (0.211 mmola) intermedijara iz stupnja E u 1:1:0.1 smjesi diklormetana, trifluoroctene kiseline i anizola, miješa se 30 minuta i zatim se koncentrira i destilira dušično iz toluola. Prečišćavanjem "fleš" kromatografijom (silika gel, diklormetan/metanol/amonijev hidroksid 94:4:1) dobiva se amin. Obrok od 26 mg amina otopi se u dioksanu i dodaje se 1.0 ekvivalent 4N HCl. Otopina se koncentrira, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 3/1 smjesa konformera): 7.70-7.64 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2 1/3H), 7.23 (s, 2/3H), 7.17-6.98 (m, 3H), 5.28-5.24 (m, 2/3H), 5.18 (t, 1/3H), 4.56-4.50 (m, 1/3H), 4.47-4.32 (m, 2/3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2/3H) 3.29-3.18 (m, 1 2/3H), 2.98 (dt, 2/3H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.10 (dt, 1/3H), 1.85 (dt, 1/3H), 1.63 (s, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.50-1.34 (m, 2/3H), 1.27-1.26 (m, 2/3H), 1.10 (dt, 2/3H).

Primjer 5

N-1(R,S)-/(2,3-dihidro-3(R,S)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-1(R,S)-/(2,3-dihidro-3(R,S)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

U otopinu od 34 mg (0.072 mmola) intermedijara iz Primjera 4 (stupanj F) u metanolu, dodaje se 3.9 mg (0.108 mmola) natrijevog borhidrida. Poslije miješanja u toku 24 sata TLC analiza pokazuje da je ostalo nešto polaznog materijala, tako

da se dodaje još 1.0 mg natrijevog borhidrida. Nakon još 2 sata miješanja, smjesa se koncentrira i ostatak se otapa u kloroformu i 1 N NaOH. Slojevi se odvajaju i vodeni sloj se ekstrahira sa kloroformom 3 puta. Spojeni organski slojevi se suše preko natrijevog sulfata i koncentriraju. Prečišćavanjem "fleš" kromatografijom (silika gel, diklormetan/metanol/amonijev hidroksid 94:4:1) dobiva se 26.2 mg (77%) slobodnog amina. Obrok od 8 mg ovog amina se tretira sa 1.0 ekvivalentom 1.0 N HCl i koncentrira, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa diastereoizomera, 2:1 smjesa konformera): 7.63-7.01 (m, 8 1/3H), 6.70-6.60 (m, 2/3H), 5.40-5.02 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1/3H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2/3H), 2.68-2.56 (m, 1 1/3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 1.94 (dt, 1/6H), 1.75 (dt, 1/6H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 6H), 1.44-0.75 (m, 3 2/3H), 0.30 (dt, 1/3H), 0.08 (dt, 1/3H). FAB-MS: m/e 475 (m+1).

Primjer 6

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-1'-il)karbonil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-fenilpropil/karbaminske kiseline

Naslovni spoj (336 mg, 0.70 mmola) se dobiva iz 306 mg (0.965 mmola) intermedijara iz Primjera 4 (stupanj B) i 295 mg (1.06 mmola) N-Boc-d-Homophe prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj A).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera): 7.69-7.58 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 6.95-6.05 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 2.82-3.64 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 5H), 2.11 (dt, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.54 (dt, 1H), 1.48-1.45 (m, 9H).

Stupanj B:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilpropil/-2-//1,1-dimetiletiloksikarbonil/amino-2-metilpropanamid

Naslovni spoj (236 mg, 0.431 mmola) dobiva se iz 316 mg (0.665 mmola) intermedijara iz stupnja A i 148 mg (0.731 mmola) Boc alfa metil alanina prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj A).

Stupanj C:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj se dobiva iz intermedijara iz stupnja B prema postupku opisanom u primjeru 4 (stupanj F).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.73-7.58 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 5H), 2.16-1.88 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 6H), 1.61-1.42 (m, 2H).

Primjer 7

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R,S)-/2,3-dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj (53.8 mg, 0.11 mmola) dobiva se iz 76 mg (0.170 mmola) intermedijara iz Primjera 6 (stupanj A).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa diastereoizomera): 7.38-7.12 (m, 9H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1/2H), 3.55-3.45 (m, 1/2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.68-2.30 (m, 1H), 2.1-1.78 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 10H), 1.45-1.31 (m, 1H).

Primjer 8

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj (46.5 mg, 0.092 mmola) se dobiva iz 66 mg (0.140 mmola) N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida prema postupku opisanom u Primjeru 5 (stupanj A).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa diastereoizomera i 3:1 smjesa konformera): 7.39-7.15 (m, 8 2/3H), 6.89-6.82(m, 1/3H), 5.23-5.14 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.12-2.05 (dt, 1/6H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.62+1.61 + 1.58+1.57 (s, 6H, totalno), 1.46-1.40 (m, 1H).

Primjer 9

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(t-butiloksikarbonil)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/

U otopinu od 307 mg (1.01 mmola) intermedijara iz Primjera 4 (stupanj A) dodaje se 91 mg (3.03 mmola) natrijevog hidrida. Smjesa se miješa 20 minuta i zatim se dodaje 0.198 ml (3.03 mmola) metil jodida. Otopina se miješa preko noći. Reakcija se ugasi sa vodom i vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom, suši preko magnezijevog sulfata i koncentrira. Prečišćavanjem "fleş" kromatografijom (silika gel, heksan/etil acetat 3:1) dobiva se 258 mg (0.77 mmola) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.70-7.61 (m, 2H), 7.58 (dt, 1H), 7.38 (dt, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 1.92-1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (s, 6H).

Stupanj B:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-t-butiloksikarbonilamin

Naslovni spoj (288 mg, 0.56 mmola) se dobiva iz intermedijara dobivenog iz stupnja A (248 mg, 0.753 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj B), osim što je O-benzil-N-BOC-d-Ser (267 mg, 0.90 mmola) upotrebjeno mjesto N-BOC α-metil alanina.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.81-7.21 (m, 9H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.20-3.40 (m, 5H), 1.92-1.25 (m, 6H), 1.52 + 1.49 (s, 9H), 1.14 + 1.12 + 0.98 + 0.90 (s, 6H totalno).

Stupanj C:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksikarbonil/amino/-2-metilpropanamid

Naslovni spoj (209 mg, 0.425 mmola) se dobiva iz intermedijara dobivenog iz stupnja B (238 mg, 0.47 mmola) iz Boc α-metil alanina (119.1 mg, 0.577 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj B).

Stupanj D:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj (57.6 mg, 0.109 mmola) se dobiva iz intermedijara dobivenog iz stupnja C (78 mg, 0.131 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 4 (stupanj F).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): 7.82 (d, 1/2H), 7.71-7.68 (m, 2 1/2H), 7.46 (t, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94-3.61 (m, 7H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.60-1.58 (m, 6H), 1.11 + 1.10 + 1.05 + 1.00 (s, 6H totalno).

Primjer 10

N-1(R,S)/(2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-1(R,S)/(2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj (16.1 mg, 0.030 mmola) se dobiva iz intermedijara dobivenog iz Primjera 9, stupanj D (25 mg, 0.047 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 5 (stupanj A), osim što se upotrebljava veliki višak natrijevog borhidrida umjesto malog viška.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa diastereoizomera i smjesa konformera): 7.50-7.20 (m, 9H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.85-4.71 (m, 1 1/2H), 4.62-4.52 (m, 1/2H), 4.35-4.26 (m, 1/2H), 4.18-4.05 (m, 1/2H), 4.01-3.90 (m, 1/2H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1/2H), 1.95-1.68 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 6H), 1.52-1.28 (m, 2H), 1.04 + 1.03 + 0.94 + 0.91 + 0.75 + 0.713 + 0.71 - 0.64 (s, 6H totalno).

Primjer 11

N-1(R,S)/(2,3-dihidro-4-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(t-butiloksikarbonil)3,4-dihidro-2(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin

U otopinu od 197 mg (0.721 mmola) spiroindena u 2 ml THF na 0°C, dodaje se 0.793 ml (0.793 mmola) kompleksa boran tetrahidrofurana. Otopina se miješa na sobnoj temperaturi 16 sati i zatim se ohladi do 0°C. Reakcija se ugasi sa metanolom i zatim se dodaje 4.2 ekvivalenta vodene otopine natrijevog hidroksida i zatim 4.2 ekvivalenta vodikovog peroksida. Smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi i zatim se ekstrahira sa etil acetatom. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata i koncentrira. Prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 3:1) dobiva se 71 mg (0.234 mmola) naslovnog spoja i 43 mg (0.143 mmola) 1'-(t-butiloksikarbonil) 3,4-dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidina/.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.15 (m, 4), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar N-1(R,S)/(2,3-dihidro-2-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/karbaminske kiseline

Naslovni spoj (31 mg, 0.054 mmola) se dobiva iz intermedijara iz stupnja A (38 mg, 0.125 mmola) i (48.7 mg, 0.125 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1 (stupanj A).

Stupanj C:

N-1(R,S)/(2,3-dihidro-3-(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj (17.1 mg, 0.33 mmola) se dobiva iz intermedijara dobivenog iz stupnja B (25 mg, 0.43 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 4 (stupanj F).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa diastereoizomera i 60:40 smjesa konformera): 8.30 (m, 3/5H), 8.29-8.25 (m, 2/5H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.44 (d, 2/5H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 5H), 6.66-6.63 (m, 3/5H), 5.48-5.19 (m, 1H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2/5H), 3.58-3.52 (m, 3/5H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.95-2.67 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1 3/5H), 1.61-1.59 (m, 4 2/5H), 1.32-1.21 (m, 2/5H), 1.1-0.85 (m, 3/5H), 0.40-0.35 (m, 3/10H), 0.20-0.10 (m, 3/10H). FAB-MS: m/e 475 (m+1).

Primjer 12

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3,4-(RS, SR)-dihidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(t-butiloksikarbonil)3,4-dihidro-2,3-(RS, SR)-dihidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Otopina od 300 mg (1.05 mmola) spiroindana se dodaje pomoću kanile u smjesu od 27 mg (0.105 mmola) OsO₄ i 135 mg (1.16 mmola) N-metil-morfolin-N-oksida u 1 ml acetona sa nekoliko kapi vode. Reakcija se miješa 2 sata i zatim se ugasi sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata. Otopina se izruči u 1:1 smjesu etra i vode. Odvoje se slojevi i vođeni sloj se ekstrahira sa etrom. Spojeni organski slojevi se suše preko natrijevog sulfata i koncentriraju. Prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 60:40) dobije se 247 mg (47%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41-7.39 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Stupanj B:

3,4-dihidro-2,3(RS, SR)-dihidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorid

Naslovni spoj (73 mg, 0.21 mmola) se dobiva iz intermedijara dobivenog iz stupnja A prema postupku opisanom u Primjeru 4 (stupanj B).

Stupanj C:

1,1-dimetiletil ester N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3,4-(RS, SR)-dihidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-karbaminske kiseline

Naslovni spoj se dobiva u 50% prinosu iz intermedijara dobivenog u stupnju B i Boc-d-Trp prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj A).

Stupanj D:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3,4-(RS, SR)-dihidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksikarbonil/amino/-2-metilpropanamid

Naslovni spoj se dobiva u 61% prinosu iz intermedijara dobivenog u stupnju C i N-Boc alfa metil alanina prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj B).

Stupanj E:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidro-3,4-(RS, SR)-dihidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj se dobiva u 79% prinosu iz intermedijara dobivenog u stupnju D prema postupku opisanom u Primjeru 1 (stupanj C).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa diastereoizomera i 2:1 smjesa konformera): 7.63-7.61 (m, 1H), 7.43 (d, 1/3H), 7.35-7.03 (m, 7H), 6.66 (m, 1/3H), 5.30-5.16 (m, 1H), 5.05-5.00 (m, 1/3H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.81-3.45 (m, 2H), 3.30-2.91 (m, 4 2/3H), 2.05-1.70 (m, 1 1/3H), 1.60 (s, 5H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.05 (dt, 1/3H), 0.90 (dt 2/3H), 0.35 (dt, 1/3H), 0.13 (dt, 1/3H), FAB-MS m/e 491 (m+1).

Primjer 13A

N-1(R)-/(1-oksospiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

5 Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar 1-oksospiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

10 U otopinu koji se miješa 1-indanona (1.0 g, 7.6 mmola) i bis (2-brometil)t-butil karbamata (2.5 g, 7.6 mmola) u DMF (30 ml) na sobnoj temperaturi pod Ar, dodaje se natrijev hidrid (60% u mineralnom ulju, 0.912 g, 22.8 mmola). Reakcijska smjesa se miješa dva sata na sobnoj temperaturi i zatim se izruči u ledenu vodu. Otopina se ekstrahira sa etil acetatom i suši se preko Na₂SO₄. Uparavanjem i prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije, eluiranjem sa 20-40% etil acetata u heksanu, dobiva se 2.01 g proizvoda.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.10 (td, J=13.7 Hz, 3.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.97 (dt, J=13.7 Hz, 3Hz, 2H), 1.87 (dt, J=13 Hz, 4.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (d, J=13 Hz, 2H).

Stupanj B:

20

Spiro/indan-2,4'-piperidin/-1-on hidroklorid

U otopinu proizvoda iz stupnja A (53 mg) u metanolu (2 ml) dodaje se koncentrirana klorovodična kiselina (2 ml). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tri sata i uparava se u vakuumu, pri čemu se dobiva proizvod (46 mg).

25

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H). EI MS izračunato za C₁₃H₁₃NO, 201; nađeno 201 (M⁺, 15%), 145.

30 Stupanj C:

N-1(R)-/(1-oksospiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

35 Dobiven je postupkom opisanim u Primjeru 18, stupanj A, iz intermedijara iz prethodnog stupnja.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51, 8.47 (2 široko s, 1H), 7.80-7.05 (m, 10H), 5.34-5.18 (2m, 1H), 5.05 (široko s, 1H), 4.50-4.42, 4.15-4.10 (2m, 1H), 3.60-3.50 (m), 3.42-3.35 (m), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.12-1.08 (m), 0.62 (široko d, J=12.7 Hz), 0.45-0.28 (široko m). FAB-MS izračunato za C₃₅H₄₀N₄O₅ 572; nađeno 573 (M+H).

40

Stupanj D:

N-1(R)-/(1-oksospiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)karbonil-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

45 Dobiven je postupkom opisanim u Primjeru 19, stupanj C, iz intermedijara iz prethodnog stupnja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67-7.48 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.14-6.99 (m, 3H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.33, 4.15 (2 dm, J=13.7 Hz, 1H) 3.85-3.70 (m, 1H), 3.30-2.80 (m), 1.70-1.60 (m), 1.61, 1.58, 1.51 (3s, 6H), 1.50-1.40, 1.39-1.25, 1.20-1.15, 1.03-0.80 (m).

50

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₇N₄O₃, 472; nađeno (M+H).

Primjer 13B

55 N-1-(R)-/(1-hidroksispiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid

U otopinu naslovnog spoja iz Primjera 13A (50 mg) u metanolu (4 ml) koji se miješa na 0°C dodaje se NaBH₄ (15 mg). Poslije 30 minuta, dodaje se jedna kap 3N HCl i smjesa se uparava do suha. Spoj se preuzima u 10% metanola u diklormetanu i prečišćuje se pomoću preparativne tankoslojne kromatografije (TLC) eluiranjem sa 10% metanola u diklormetanu, pri čemu se dobiva proizvod (31.8 mg).

60

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61-6.99 (m, 9H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.60, 4.57, 4.39, 4.23 (4s, 1H), 4.04 (td), 3.91 (td), 3.67-3.58 (m), 3.53 (td), 3.48-3.38 (m), 3.30-3.05 (m), 3.00-2.80 (m), 2.71-2.56 (m), 2.30 (d, =15 Hz), 2.21 (d, J=15 Hz), 1.70-1.62 (m), 1.56-1.49 (m), 1.40-1.15 (m), 1.29, 1.28, 1.27, 1.27, 1.25 (5s, 6H), 1.15-0.88 (m), 0.56-0.50 (m), 0.54-0.38 (m).

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₄N₄O₃, 475; nađeno 476 (M+H).

Primjer 14

N-1(R)-/(spiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester spiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu 1,1-dimetiletil estra 1-okso/spiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline (250 mg) u etanolu (5 ml) koji se miješa na 0°C, dodaje se NaBH₄ (50 mg). Smjesa se miješa 3 sata i zatim se uparava da bi se uklonio etanol. Ostatak se raspodjeljuje između kiselog slane otopine i etil acetata. Organski sloj se suši (Na₂SO₄) i uparava se da bi se dobio alkohol. Alkohol se hidrogenizira na 1000 psi u etanolu (5 ml) u prisustvu 10% Pd/C (40 mg) na sobnoj temperaturi 16 sati. Smjesa se filtrira kroz celit da bi se uklonio katalizator, uparava se do suha i prečišćuje "fles" kromatografijom, eluiranjem sa 10-20% etil acetata u heksanu, pri čemu se dobiva proizvod.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.10 (m, 4H), 3.44-3.41 (m, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.57-1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

EI MS izračunato za C₁₈H₂₅N₂O₂, 287; nađeno 287 (M+, 5%), 231, 142, 57 (100%).

Stupanj B:

Spiro/indan-2,4'-piperidin/, hidroklorid

U otopinu proizvoda iz stupnja A (64 mg) u metanolu (2 ml) dodaje se koncentrirana klorovodična kiselina (2 ml). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tri sata i zatim se uparava u vakuumu, da bi se dobio proizvod (43 mg).

Stupanj C:

N-1(R)-/(spiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-((1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Dobiven je postupkom opisanim u Primjeru 18, stupanj A, iz intermedijara iz prethodnog stupnja.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (široko s, 1H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8 Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 8H), 5.23-5.18 (m, 1H), 5.00 (široko s, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.66 (d, J_{AB}=16 Hz, 1H), 2.36 (d, J_{BA}=16 Hz, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.25-1.06 (m, 1H).

FAB-MS izračunato za C₃₃H₄₂N₄O₄, 558; nađeno 559 (M+H).

Stupanj D:

N-1(R)-/(spiro/indan-2,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven postupkom opisanim u Primjeru 14, stupanj B, iz intermedijara iz prethodnog stupnja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13-7.00 (m, 7H), 5.17 (dd, J=6 Hz, 9 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 5H), 2.68 (s, 2H), 2.49 (d, J_{AB}=5.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J_{BA}=5.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.04-0.96 (m, 1H).

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₄N₄O₂, 495; nađeno 496 (M+H).

Primjer 15

N-1(R)-/(2,3-dihidro-metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar 5 (ili 6) metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

- 5 5 (ili 6)-Metoksiinden (500 mg, 3.42 mmola) sa šaržira u balon sa okruglim dnom, od 50 ml i drži se pod atmosferom argona. Materijal se tada otapa u THF (4 ml). Dok se miješa, otopina se ohladi do -5 °C i dodaje se ukapavanjem u toku perioda od 15 minuta 1M litij bis (trimetilsilil) amid u THF (6.84 ml, 6.84 mmola). Poslije miješanja još 15 minuta, otopina se prebacuje pomoću kanile u jednu drugu otopinu bis(2-kloretil)t-butil karbamata (780 mg, 3.21 mmola) u THF (3 ml), ohlađen do -5°C. Prebacivanje se obavlja u toku perioda od 15 minuta. Smjesa se zatim miješa 2 sata na -5°C i dodatnih 30 minuta na sobnoj temperaturi. TLC analiza pokazuje da je cijeli polazni materijal utrošen. Reakcijska smjesa se koncentrira, pri čemu se dobiva taman ostatak. Prečišćavanjem kromatografijom na koloni dobiva se čist željeni proizvod (683 mg, 63%).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): Proizvod egzistira kao smjesa dva regionalna izomera (2:1): δ 7.231-7.180 (m), 6.877-6.705 (m), 4.140 (široko s), 3.800 (s), 3.574 (s), 3.075 (d), 1.984-1.910 (m), 1.600 (s), 1.452 (s), 1.309 (d).

FAB-MS izračunato za C₁₉H₂₅NO₃, 315; nađeno 315 (M+H, 24%), /260.0 (M+H-100, 100%) gubitak t-Boc grupe.

Stupanj B:

- 20 1,1-dimetiletil estar 2,3-dihidro-5 (ili 6)-metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

- 25 Intermedijar iz prethodnog stupnja (680 mg, 2.25 mmola), 10% se hidrogenizira upotrebljavajući paladij na ugljenu (40 mg) u etanolu (40 ml) pri 1 atmosferi. Filtracijom i uparavanjem dobiva se proizvod (40 ml). Prinos: 700 mg (98%).

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): Proizvod egzistira kao smjesa dvaju regionalna izomera (2:1): δ 7.092 (d), 7.014 (d), 6.747-6.656 (m), 4.063 (široko s), 3.765 (s), 3.577 (s), 2.935-2.801 (m), 2.058-2.009 (m), 1.467 (s), 1.464-1.443 (m). FAB-MS izračunato za C₁₉H₂₇NO₃ 317; nađeno 317 (M+H, 105%). /262.0 (M+H-56, 100%) gubitak terc-butil grupe/.

Stupanj C:

2,3-dihidro-5(ili 6)-metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/

- 35 U otopinu intermedijara iz prethodnog stupnja (700 mg, 2.21 mmola) u diklormetanu (4 ml), dodaje se trifluoroctena kiselina (4 ml). Otopina se miješa na sobnoj temperaturi 30 minuta. Reakcijska smjesa se uparava i zatim se dodaje zasićena otopina natrijevog bikarbonata. Zatim se smjesa pere sa slanom otopinom, suši se preko magnezijevog sulfata i koncentrira se, pri čemu se dobija željeni proizvod. Prinos: 435.5 mg (91%). FAB-MS izračunato za C₁₄H₁₉NO 217; nađeno: 218 (M+H, 100%).

Stupanj D:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-5(ili 6)-metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il(karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi) karbonil/amino/-2-metilpropanamid

- 45 U otopini koja se miješa od 2,3-dihidro-5(ili 6)-metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidina/, (50 mg, 0.23 mmola), α(R)-/2-/(1,1-dimetiletiloksi)-karbonil/amino/-2,3-dimetil-1-oksoetil/amino/-1H-indol-3-propionske kiseline (95 mg, 0.24 mmola) Primjer 4, stupanj D, HOBT (40 mg, 0.24 mmola), u CH₂Cl₂, dodaje se EDC (88 mg, 0.46 mmola). Smjesa se miješa preko noći i pere se sa slanom otopinom. Organski sloj se suši, uparava i prečišćuje "fleš" kromatografijom, pri čemu se dobiva proizvod (97.5 mg, 72%).

- 50 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): Proizvod egzistira kao smjesa dva konformera (2:1): δ 8.186 (s), 8.071 (s), 7.755 (t), 7.594 (d), 7.372-7.010 (4 m), 6.690-6.673 (m), 6.238 (d), 5.243-2.190 (m), 5.031-4.955 (m), 4.437-4.386 (m), 3.755, 3.732, 3.726 (3s), 3.622 (s), 3.304-3.150 (m), 2.912 (t), 2.748-2.495 (2m), 2.083-1.575 (2m), 1.498, 1.478, 1.465, 1.427 (4s), 1.369 (s), 1.285-1.230 (m), 0.047 (s). FAB-MS izračunato za C₃₄H₄₄N₄O₅ 588; nađeno 589 (M+H, 28%).

Stupanj E:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-5(ili 6)-metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

- 60 U otopinu koja se miješa iz prethodnog stupnja (35 mg, 0.06 mmola) u etanolu (2 ml), dodaje se koncentrirana HCl (2 ml). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 1 sat i uparava se do pjene (29.6 mg, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): Proizvod egzistira kao smjesa dvaju konformera (2:1): δ 7.646-6.625 (6m), 5.282-5.161 (m), 4.326 (d), 3.705 (d), 3.361-3.125 (m), 3.061 (t), 2.826-2.597 (m), 1.953-1.802 (m), 1.655-1.548 (5s), 1.505 (d), 1.377-1.198 (2m), 0.997-0.831 (2m), 0.320-0.111 (m).

5 FAB-MS izračunato za C₂₉H₃₆N₄O₃ 488; nađeno 489 (M+H, 66%).

Primjer 16

10 N-1(R)-/(2,3-dihidro-5(ili 6)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

15 N-trifluoroacetil-2,3-dihidro-5(ili 6)metoksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/

U otopinu intermedijara iz Primjera 15, stupanj C (200 mg, 0.92 mmola) u diklormetanu (4 ml) dodaje se trietilamin (192 mg, 1.84 mmola) i anhidrid trifluoroctene kiseline (300 mg, 1.12 mmola). Reakcija se miješa 4 sata, sve dok TLC analiza ne pokaže da je reakcija završena. Otopina se koncentrira i ostatak se prečišćuje kromatografijom na koloni, pri čemu se dobiva željeni proizvod. Prinos: 145.6 mg (50.5%).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃). Proizvod egzistira kao smjesa dva regionalna izomera (2:1): δ 7.112 (d, 2/3H), 7.010 (d, 1/3H), 6.761-6.721 (m, 1 1/3H), 6.638 (d, 2/3H), 4.551-4.513 (m, 1H), 3.992 (d, 1H), 3.778 (s, 3H), 3.286-3.353 (m, 1H), 3.005-2.851 (m, 3H), 2.313-2.027 (m, 2H), 1.866-1.778 (m, 2H), 1.659-1.603 (m, 2H).

25 FAB-MAS izračunato za C₁₆H₁₈NO₂F₃ 313; nađeno 314 (M+H, 100%).

Stupanj B:

30 N-trifluoroacetil-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-5(ili 6)-01

U otopinu koja se miješa od materijala iz prethodnog stupnja (125 mg, 0.4 mmola) u suhom diklormetanu (3 ml) pod atmosferom argona, dodaje se 1M BBr₃ u diklormetanu (0.8 ml, 0.8 mmola). Reakcija se miješa 1.5 sat i zatim se izruči u slanu vodu i ekstrahira se sa diklormetanom. Organski sloj se suši preko magnezijevog sulfata i koncentrira, pri čemu se dobiva željeni proizvod (113.7 mg, 95%).

35 FAB-MS izračunato za C₁₅H₁₆NO₂F₃, 299; nađeno 300 (M+H, 100%).

Stupanj C:

40 2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-5 (ili 6)-01

U otopinu intermedijara iz prethodnog stupnja (94 mg, 0.31 mmola) u metanolu (5 ml) dodaje se 3N NaOH (35 kapi). Reakcija se miješa jedan sat. Otopina se tada koncentrira nekoliko puta iz toluola, pri čemu se dobiva željeni proizvod (60.5 mg, 94%) koji se upotrebljava bez daljnjeg prečišćavanja.

45 ¹H NMR (CDCl₃OD): δ 7.008 (d, 1H), 6.637-6.611 (m, 2H), skriveni 4.826 (s, 1H), 3.411 (d, 2H), 3.210-3.164 (m, 2H), 2.866-2.820 (m, 2H), 2.144-2.007 (m, 4H), 1.750-1.710 (m, 1H), 1.278 (s, 2H).

Stupanj D:

50 N-1(R)-/(2,3-dihidro-5(ili 6)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletloksi)-karbonil/amino-2-metilpropanamid

55 Dobiven postupkom opisanim u Primjeru 15, stupanj D. Intermedijar iz prethodnog stupnja (60 mg, 0.26 mmola), (R)-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2,2-dimetil-1-okso-etil/amino/-1H-indol-3-propionska kiselina (138 mg, 0.35 mmola), HOBT (50 mg, 0.37 mmola), i EDC (136 mg, 0.71 mmola). Reakcijsko vrijeme: 10 sati. Prinos: 141.2 mg (81%).

Stupanj E:

60 N-1(R)-/(2,3-dihidro-5(ili 6)-hidroksi-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven postupkom opisanim u Primjeru 15, stupanj E, upotrebljavajući intermedijar iz prethodnog stupnja (20 mg, 0.34 mmola), metanol (3 ml) i koncentriranu HCl (3 ml). Reakcijsko vrijeme: 3 sata. Prinos: 17 mg (95%).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): Spoj egzistira kao smjesa dvaju konformera (2:1): δ 7.619-6.234 (8m, 7), 5.293-5.170 (m, 1H), 4.322 (dt, 1H), 3.727 (d, 5/6), 3.338-3.122 (2m, 4 1/3H), 2.987 (t, 1/3H), 2.785-2.570 (2m, 2 5/6H), 1.961-1.801 (m, 2H), 1.648-1.567 (5s, 5H), 1.507 (d, 2H), 1.381-1.203 (m, 4H), 0.977-0.873 (2m 2 2/3H), 0.193 (dt, 1/3H).

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₄N₄O₄ 474; nađeno 475 (M+H, 78%).

10

Primjer 17

N-1(R)-/(spiro/9H-fluoren-9,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metil-propanamid hidroklorid

- 15 Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester spiro/9H-fluoren-9,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

- 20 Fluoren (1 g, 6.02 mmola) se šaržira u suh balon sa okruglim dnom od 100 ml. Materijal se otapa u THF (5 ml) pod argonom. Otopina se uz miješanje ohladi do -5°C i dodaje se ukapavanjem 1M litij bis (trimetilsilil)amid u THF (12.04 ml, 12.04 mmola) u toku perioda od 10 minuta. Poslije miješanja još 15 minuta, otopina se prebacuje pomoću kanile u jednu drugu otopinu od bis (2-kloretil)-t-butil karbamata (1.35 g, 5.60 mmola) u THF (3 ml) i hladi se do -5°C. Prebacivanje se obavlja u toku perioda od 15 minuta. Smjesa se tada miješa 2 sata na -5°C i još 30 minuta na sobnoj temperaturi. TLC analiza pokazuje da je cjelokupan polazni materijal utrošen. Reakcijska smjesa se koncentrira, pri čemu se dobiva ostatak crne boje. Prečišćavanjem pomoću kromatografije na koloni, dobiva se proizvod (1.310 g, 65%).

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.767 (d, 2H), 7.600 (d, 2H), 7.396-7.278 (m, 4H), 3.832 (t, 4H), 1.855 (t, 4H), 1.525 (s, 9H).

- 30 FAB-MS izračunato za C₂₂H₂₅NO₂ 335; 336 (M+H, 8%) /280 (M+H, 100%) gubitak terc-butil grupe/.

Stupanj B:

Spiro/9H-fluoren-9,4'-piperidin/

35

Naslovni spoj se dobiva postupkom opisanim u Primjeru 15, stupanj C upotrebljavajući intermedijar iz prethodnog stupnja (1 g, 2.98 mmola) i trifluoroctenu kiselinu (4 ml). Reakcijsko vrijeme: 1 sat. Prinos: 610.3 mg (78%).

FAB-MS izračunato za C₁₇H₁₇N 235; nađeno 236 (M+H, 100%).

40

Stupanj C:

N-1(R)-/(spiro/9H-fluoren-9,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/2-(indol-3-il)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

45

Naslovni spoj se dobiva prema postupku opisanom u Primjeru 15, stupanj D, upotrebljavajući intermedijar iz prethodnog stupnja (275 mg, 1.162 mmola), α (R)-//2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2,2-dimetil-1-oksoetil/amino/-1H-indol-3-propionsku kiselinu (453 mg, 1.16 mmola), HOBt (156 mg, 1.16 mmola) i EDC (223 mg, 1.16 mmola). Reakcijsko vrijeme: 30 minuta, Prinos: 371 mg (53%).

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.225 (široko s, 1H), 7.698-7.159 (m, 13H), 6.610 (d, 1H), 5.348-5.265 (m, 1H), 5.020 (široko s, 1H), 3.988-3.905 (m, 1H), 3.595-3.502 (m, 2H), 3.365-3.296 (m, 1H), 3.189 (t, 1H), 1.718-1.655 (m, 1H), 1.545, 1.518 (2s, 6H), 1.611-1.281 (m, 3H), 1.467 (s, 9H), 0.932-0.865 (m, 1H). FAB-MS izračunato za C₃₇H₄₂N₄O₄ 606; nađeno 607 (M+H, 23%).

55

Stupanj D:

N-1(R)-spiro/9H-fluoren-9,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

- 60 Naslovni spoj se dobiva postupkom opisanim u Primjeru 15, stupanj E, upotrebljavajući intermedijar iz prethodnog stupnja (320 mg, 0.49 mmola), metanol (5 ml) i koncentriranu HCl (5 ml). Reakcijsko vrijeme: 40 minuta. Prinos: 229 (85.5%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.710 (t, 2H), 7.645 (d, 1H), 7.546 (d, 1H), 7.481 (d, 1H), 7.345-7.075 (m, 8H), 6.878 (d, 1H), 5.308-5.265 (m, 1H), 3.401-3.212 (m, 4H), 1.669, 1.612 (2s, 6H), 1.677-1.285 (m, 4H). FAB-MS izračunato za C₃₂H₃₄N₄O₂ 506; nađeno 507 (M+H, 54%).

5 Primjer 18

N-1(R)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2 metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

10 N-1(R)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

15 U otopinu koja se miješa od α(R)-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2,2-dimetil-1-oksoetil/amino/-1H-indol-3-propionske kiseline (50 mg, 0.13 mmola), (Primjer 4 stupanj D) spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida (28.5 mg, 0.13 mmola) (Chambers, M. i surad., J. Med. Chem. 1992, 35, 2033-2039), HOBt (17.3 mg, 0.13 mmola) i N-metilmorfolina (14.1 μl, 0.13 mmola) u diklormetanu (5 ml) na sobnoj temperaturi, dodaje se EDC (49.3 mg, 0.26 mmola). Reakcijska smjesa se miješa četiri sata i izruči se u smjesu slane otopine (10 ml) i HCl (3N, 1 ml). Smjesa se ekstrahira sa etil acetatom (20 ml) i organski ekstrakti se suše (MgSO₄) i uparavaju. Ostatak se prečišćuje pomoću kolone sa silika gelom, eluiranjem sa gradijentom otapala od 40-60% etil acetata u heksanu, pri čemu se dobiva proizvod (63.6 mg, 89%).

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): spoj egzistira kao smjesa konformera (odnos 2:1): δ 8.28, 8.24 (2 široko s, 1H), 7.74, 7.62 (2d, 7.7 Hz, 1H), 7.62, 7.39 (2d, 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 7H), 6.68-6.30 (m, 2H), 5.35-5.20 (2m, 1H), 5.00 (široko s, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.62, 3.53 (široko d, MHz, 1H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 1/3H), 1.71 (veoma široko s, 2H), 1.51, 1.49, 1.47 (3s, 6H), 1.44, 1.43 (2s, 9H), 1.40-1.07 (m, 2H), 0.88, 0.72 (2 široko d, 1H), 0.42 (dt, 4 Hz, 12 Hz, 1/3H).

Stupanj B:

30 Sol trifluoroctene kiseline N-1(R)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropan amida

35 U otopinu koja se miješa intermedijara dobivenog u stupnju A (60 mg, 0.11 mmola) u diklormetanu (1 ml), dodaje se TFA (1 ml). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 30 minuta i TLC pokazuje da je cjelokupan polazni materijal utrošen. Dodaje se 10 ml toluola i smjesa se uparava u vakuumu. Ovaj postupak se ponavlja dva puta, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): Spoj egzistira kao smjesa konformera (odnos 2:1): δ 8.35, 8.29 (2:1, 2 d, 6 Hz, 1H), 7.64, 7.56 (2:1, 2 d, Hz, 1H), 7.46, 7.38 (2:1, 2d, 8 Hz, 1H), 7.27-7.02 (m, 6H), 6.83-6.80 (m, 2/3H), 6.77 (d, 5.7, 1H), 3.40-3.18 (m, 2H), 3.05-2.08 (2m, 1H), 2.91-2.81 (2m, 1H), 1.63, 1.62, 1.61, 1.52 (4s, 6H), 1.18-1.15 (m, 1H), 1.08-0.95 (m, 1H), 0.68-0.61 (dd, 2/3), 0.49-0.40 (dt, 2/3H).

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₂N₄O₂, 456; nađeno 457 (M+H, 100%).

45 Primjer 19

N-1(R)-/(3,4-dihidrospiro/naftalin-1(2H)-4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

50 Stupanj A:

N-1(R)-/(3,4-dihidrospiro/naftalin-1(2H)-4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

55 Ovaj intermedijar se dobiva iz α(R)-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2,2-dimetil-1-oksoetil/amino/-1H-indol-3-propionske kiseline i 3,4-dihidrospiro/naftalin-1(2H), 4'-piperidina (Chambers M. i surad., J. Med. Chem. 1992, 35 2033-2039) postupkom opisanim u Primjeru 15, stupanj D.

60 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): spoj egzistira kao smjesa konformera (odnos 2:1): δ 8.20 (širok s, 1H) 7.77, 7.59 (2d, 8 Hz, 1H), 7.36-6.95 (m, 8 1/3H), 6.45 (d, 8 Hz, 2/3H), 5.36-5.19 (2 m, 1H), 5.00 (širok s, 1H), 4.36 (širok d, 13 Hz, 1H), 3.47 (md, 8 Hz, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 3.02-2.96 (dt, 2.8 Hz, 2/3H), 2.71-2.60 (m, 3H), 3.02-2.96 (dt, 2.8 Hz, 1/3H),

2.35-2.24 (m, 1/3H), 2.90-1.55 (m, 7H), 1.50, 1.48, 1.47 (3 s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.20 (m, 2H), 0.98-0.80 (m, 2H), 0.48-0.38 (m, 1/3H).

FAB-MS: izračunato za $C_{34}H_{44}N_4O_4$, 572; nađeno 573 (M+H, 20%)

Stupanj B:

N-1(R)-/(3,4-dihidrospiro/naftalin-1(2H)-4'piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

U otopinu koja se miješa od intermedijara dobivenog u stupnju A (50 mg, 0.087 mmola) u metanolu (2 ml), dodaje se koncentrirana klorovodična kiselina (2 ml). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi jedan sat i dodaje se 10 ml toluola i smjesa se uparava u vakuumu. Ovaj postupak se ponavlja dva puta, pri čemu se dobiva naslovni spoj (41.2 mg, 100%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): spoj egzistira kao smjesa konformera (odnos 2:1): δ 8.30, 8.25 (2 d, 8.6, 1/3H), 7.62-7.53 (2d, 7.9, 1H), 7.41, 7.36 (2 d, 8.2, 1H), 7.25-6.90 (m, 7H), 6.49 (d, 8.9, 2/3H), 5.30-5.13 (2m, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.38-3.08 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 4H), 2.04-1.96 (dt, 1/3H), 1.85-1.79 (dt, 2/3H), 1.60, 1.51 (2 s, 6H), 1.40-1.16 (m, 2H), 0.95 (široko md, 12 Hz, 2/3H), 0.49-0.40 (dt, 4.5, 12 2/3H).

FAB-MS: izračunato za $C_{29}H_{36}N_4O_2$, 472; nađeno 473 (M+ 1.80%).

Primjer 20

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3-amino-3-metilbutanamid hidroklorid

Stupanj A:

Benzil ester N-1(R)-/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)-etil/karbaminske kiseline

U otopinu N-benziloksikarbonil-(D)-triptofana (1.69 g, 5.0 mmola) u 70 ml kloroforma na sobnoj temperaturi, dodaje se spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/ hidroklorida (J. Med. Chem. 1992. 35, 2033) (1.21 g, 5.5 mmola), trietilamina (0.73 ml 5.25 mmola) i zatim 1-hidroksibenzotriazol hidrata (0.74 g, 5.5 mmola) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorida (1.05 g, 5.5 mmola). Poslije 12 sati na sobnoj temperaturi, smjesa se razblažuje sa metilen kloridom i zatim se pere jedno za drugim sa vodom i sa slanom otopinom. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata, filtrira se i koncentrira. Ostatak se prečišćuje kromatonom (heksani/etil acetat = 1/1), pri čemu se dobiva 2.01 g (79%) naslovnog spoja.

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, smjesa konformera): 8.14 (m, 1H), 7.75-7.08 (m, 14H), 6.67 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.32-2.50 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.40-0.5 (m, 3H).

Stupanj B:

1'-2(R)-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/

Intermedijar dobiven iz Stupnja A (2.01 g, 3.98 mmola), otopi se u 40 ml metanola i hidrogenizira se preko $Pd(OH)_2$ na ugljenu pri jednoj atmosferi u toku 16 sati. Smjesa se filtrira kroz Celit i filtrat se koncentrira pod vakuumom. Ostatak se prečišćuje kromatonom (metilen klorid/metanol/amonijev hidroksid = 10/1/0.1), pri čemu se dobiva 1.41 g (95%) naslovnog spoja.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, smjesa konformera): 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.54 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.36 (d, 8 Hz, 1H), 7.19-6.70 (m, 7H), 4.55 (t, 12 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94-2.65 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.52-1.10 (m, 2 1/3H=0.65 (td, 13, 4 Hz, 2/3H).

Stupanj C:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil-2-/1H-indol-3-il)etil/-3-amino-3-metil-butanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara koji je dobiven iz Stupnja B (373 mg, 1.0 mmola) i 3-t-butiloksikarbonilamino-3-metilbuterne kiseline (238 mg, 1.1 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj A (bez trietilamina). Sirovi

proizvod se prečišćuje pomoću kromatotrona (metilen klorid/metanol = 20/1). Prečišćenom spoju u 3 ml metanola dodaje se klorovodik u etil etru na sobnoj temperaturi. Reakcija se miješa 0.5 sati i koncentrira. Naslovni spoj se taloži iz otopine metanola i etil etra (346 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera). 7.64 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.56 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.40 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.35 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.18-7.01 (m, 6 1/3H), 6.62 (d, 7Hz, 2/3H), 5.27 (m, 1H), 4.34 (d, 13 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.27-3.02 (m, 3H), 2.83-2.51 (m, 5H), 1.93-1.62 (m, 2 1/3H), 1.37 (s, 4H), 1.36 (s, 2H), 1.45-0.84 (m, 3H), 0.17 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 473 (M+1).

10 Primjer 21

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

15 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B (1.86 g, 5.0 mmola), i N-benziloksikarbonil-2-metilalanina (1.3 g, 5.5 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj A (bez trietilamina). Sirovi proizvod se prečišćuje kromatatronom (heksani/etil acetat = 1/1). Prečišćeni spoj se otapa u 50 ml metanola i hidrogenizira se pod uvjetima koji su opisani u Primjeru 20, Stupanj B, pri čemu se dobiva željena slobodna baza. U slobodnu bazu se dodaje klorovodična kiselina/dioksan (4.0 M, 1.37 ml, 5.5 mmola) na 0°C. Otopina se koncentrira do suha. Naslovni spoj se taloži iz otopine metanola i etil etra (1.7 g, 69%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera: 7.62 (d, Hz, 3.5 H), 7.55 (d, 8 Hz, 2/5H), 7.41 (d, 8 Hz, 3/5H), 7.36 (d, 8 Hz, 2/5H), 7.19-7.01 (m, 6 2/5H), 6.63 (d, 7 Hz, 2/5H), 5.24 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.36-2.60 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.61 (s, 5H), 1.50 (s, 1H), 1.80-1.22 (m, 2 1/5H), 0.99 (td, 13, 4 Hz, 3/5H), 0.89 (d, 8 Hz, 3/5H), 0.21 (td, 13, 4 Hz, 3/5H). FAB-MS: 459 (M+1).

25 Primjer 22

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3(R)-nipekotamid hidroklorid

30 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B (205 mg, 0.5 mmola), i t-butiloksikarbonil-(D)-nipekotske kiseline (Recueil, 1951. 70, 899) (115 mg, 0.5 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj C (upotrebljavajući 1,3-dicikloheksil-karbodiimid umjesto EDC, bez trietilamina), pri čemu se dobiva naslovni spoj (124 mg, 48%).

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera): 7.63 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.55 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.40 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/3 Hz), 7.18-7.01 (m, 6 1/3H), 6.61 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.22 (m, 1H), 4.34 (d, 11 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.27-2.64 (m, 11H), 2.02-1.65 (m, 7H), 1.22 (m, 1H), 0.98 (td, 13, 4 Hz, 2/3H), 0.85 (dd, 13.2 Hz, 2/3H), 0.15 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 485 (M+1).

40 Primjer 23

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3-/2(R)-hidroksilpropil/-amino/-3-metil-butanamid hidroklorid

45 Stupanj A:

O-(tetrahidropirani)-(R)-laktaldehid

50 U otopinu metil (R)-laktata (1.0 ml, 10.48 mmola) u 5 ml dihidropirana dodaje se kap koncentrirane klorovodične kiseline na sobnoj temperaturi. Poslije 1 sata miješanja, smjesa se koncentrira i prečišćuje kromatatronom (heksani/etilacetat = 3/1), pri čemu se dobiva 1.49 g (75%). Obroku od 500 mg (2.65 mmola) ostatka u 10 ml toluola, dodaje se diizobutil-aluminijev hidrid (1N, 3.4 ml) na -78°C. Poslije 1.5 sati miješanja na -78°C, reakcija se ugasi sa metanolom na niskoj temperaturi. Smjesa se izruči u 5% vodenu otopinu limunske kiseline i ekstrahira se sa etil etrom (2 x). Organski slojevi se peru sa vodom, slanom otopinom i suše se preko natrijevog sulfata, filtriraju i koncentriraju. Ostatak (J. Org. Chem., 1988. 53 4098) se upotrebljava u slijedećem stupnju bez prečišćavanja.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.63 (d, 2 Hz, 1H), 4.69 (m, 1/2H), 4.62 (m, 1/2H), 4.21 (q, 7 Hz, 1/2H), 3.98-3.83 (m, 1 1/2H), 3.49 (9m, 1H), 1.85-1.49 (m, 6H), 1.43 (d, 7 Hz, 3/2H), 1.25 (d, 7 Hz, 3/2H).

60

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3-/2(R)hidroksilpropil/amino-3-metilbutanamid hidroklorid

U otopinu koja se miješa od intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj C (140 mg, 0.27 mmola), u 3 ml anhidriranog metanola, dodaje se intermedijar dobiven iz ovog primjera, Stupanj A (217 mg, 1.37 mmola), natrijevog acetata (112 mg, 1.37 mmola) na sobnoj temperaturi. Poslije miješanja 1 sata dodaje se Na cijanoborhidrin 1N otopina u tetrahidrofuranu (0.54 ml, 0.54 mmola). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 16 sati. Otopina se razblažuje sa kloroformom i pere se sa vodom, slanom otopinom, i suši preko natrijevog sulfata, filtrira i koncentrira. Ostatak se prečišćuje kromatatom (metilen klorid/metanol/amonijev hidroksid = 10/1/0.1), pri čemu se dobiva 140 mg (84%) čvrste supstance.

U otopinu reduktivne aminolacije čvrste supstance (260 mg, 0.42 mmola) u 5 ml metanola, dodaje se 9N klorovodična kiselina (0.5 ml) na sobnoj temperaturi. Poslije 1 sata, smjesa se koncentrira do suha. Naslovni spoj se taloži iz otopine metanola i etil etra (180 mg, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera): 7.63 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.55 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.40 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.35 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.18-7.01 (m, 6 1/3H), 6.62 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.27 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.27-3.03 (m, 3H), 2.85-2.60 (m, 7H), 1.93-1.65 (m, 3H), 1.39-1.23 (m, 10H), 1.00 (td, 13 4 Hz, 2/3H), 0.88 (dd, 14, 2 Hz, 2/3H), 0.20 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 532 (M+1).

Primjer 24

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-/2(R)-hidroksilpropil/-amino/-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 21 (11 mg, 0.022 mmola), i intermedijara dobivenog iz Primjera 23, Stupanj A (16 mg, 0.1 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 23, Stupanj B, pri čemu se dobiva (7.9 mg, 65%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera): 7.62 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.56 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.40 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.19-7.01 (m, 6 1/3H), 6.68 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.25 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.98-3.73 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 3H), 2.88-2.58 (m, 5H), 1.96-1.70 (m, 3H), 1.62-0.94 (m, 11 1/3H), 0.34 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 517 (M+1).

Primjer 25

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2(R,S)-amino/-(2-hidroksimetil) propanamid hidroklorid

Stupanj A:

Benzil ester N-(t-butoksikarbonil)-α-metilserina

U otopinu α-metilserina (1.19 g, 10.0 mmola) u 12 ml 1N vodene otopine natrijevog hidroksida, dodaje se na sobnoj temperaturi di-t-butildikarbonat (2.75 ml, 12.0 mmola) u 12 ml 1,4-dioksana. Poslije 24 sata, smjesa se razblažuje sa etil acetatom i zakiseljava se sa 0.5 N klorovodičnom kiselinom do pH=2.0. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata, filtrira i koncentrira. U ostatak u 10 ml metanola, dodaje se kalijev karbonat (1.38 g, 10.0 mmola) u 5 ml vode. Dobivena smjesa se koncentrira do suha pod vakuumom, pri čemu se dobiva kalijeva sol, koja se suspendira u 30 ml N,n-dimetil-formamida sa benzil bromidom (1.3 ml, 11.0 mmola). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 18 sati i razblažuje sa etil etrom, pere se sa vodom (5x), i sa slanom otopinom. Organski sloj se suši preko magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira. Ostatak se prečišćuje pomoću kromatatrona (heksan/etil acetat = 2/1), pri čemu se dobiva 1.81 g (60%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.35 (s, 5H), 5.28 (širok s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.02 (d, 12 Hz, 1H), 3.78 (d, 12 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Stupanj B:

2,2-dimetil-3-(butiloksikarbonil)-4-metil-oksazolidin-4-karboksilna kiselina

U otopinu intermedijara dobivenog u ovom primjeru, Stupanj A (1.81 g, 6.05 mmola) u 20 ml metilen klorida, dodaje se dimetoksipropiran (3.7 ml, 30.2 mmola) i katalitička količina p-toluolsulfonske kiseline (20 mg). Poslije 20 sati na sobnoj temperaturi, reakcija se razblažuje sa metilen kloridom i pere se sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog bikarbonata, i slanom otopinom. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata, filtrira i koncentrira. Ostatak se prečišćuje kromatotranom (heksani/etil acetat = 5/1). Poslije ovog postupka obavlja se debenziliranje koje je opisano u Primjeru 20, Stupanj B (upotrebom 10% Pd na ugljenu mjesto Pd(OH₂), pri čemu se dobiva 0.99 g (65%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 4.09 (d, 9 Hz, 1H), 3.83 (d, 9 Hz, 1H), 1.58-1.50 (m, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).

Stupanj C:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2(R,S)-amino/-(2 hidroksimetil) propanamid hidroklorid

Dobiven iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B (37 mg, 0.1 mmola), i intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj B (26 mg, 0.105 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj C (upotrebom DCC umjesto EDC, upotrebom 9N klorovodične kiseline umjesto hidroklorida u etil etru), pri čemu se dobiva 33 mg (64%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, smjesa konformera i diastereoizomera): 7.65-7.01 (m, 8 1/3H), 6.64 (m, 2/3H), 5.27 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.96-3.50 (m, 3H), 3.28-2.61 (m, 6H), 1.90-0.80 (m, 8 1/3H), 0.3-0.05 (m, 2/3H). FAB-MS: 475 (M+1).

Primjer 26

N-/1(R)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilet/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetilet/-2-aminopropanamid hidroklorid

Dobiven je iz t-butiloksikarbonil-(D)-fenilalanina (0.933 g, 3.52 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj A, pri čemu se dobiva 1.46 g (96%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.38-7.05 (m, 10H), 6.69 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.24-2.62 (m, 4H), 1.92-0.85 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilet/-2-/(1,1-dimetiletloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

U otopinu intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (1.45 g, 3.35 mmola) u 5 ml metanola, dodaje se klorovodik u etil etru na sobnoj temperaturi u toku 1 sata. Otopina se koncentrira, pri čemu se dobija blijeda čvrsta supstanca (1.18 g, 95%). U jedan dio ove čvrste supstance (74 mg, 0.24 mmola) u 1 ml kloroforma, dodaje se t-butiloksikarbonil-α-metilalanin (43 mg, 0.21 mmola), 1-hidroksi-benzotriazol (28 mg, 0.21 mmola), i 1,3-dicikloheksilkarbodiimid (43 mg, 0.21 mmola). Poslije 4 sata na sobnoj temperaturi, smjesa se razblažuje sa metilen kloridom i pere se sa vodom i slanom otopinom. Organski sloj se koncentrira i prečišćava pomoću kromatratona (heksan/etil acetat = 2/1) pri čemu se dobiva naslovni spoj.

Stupanj C:

N-/1(R)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilet/-2-amino-2-metil-propanamid hidroklorid

U intermedijar dobiven iz ovog Primjera, Stupanj B u 0.5 ml metanola, dodaje se klorovodik u etil etru na sobnoj temperaturi. Reakcija se miješa 1 sat i koncentrira.

Naslovni spoj se taloži iz otopine metanola i etil etra (64 mg, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.41-7.12 (m, 9H), 6.88 (t, 6 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.29-2.99 (m, 3H), 2.09 (td, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.95 (td, 13 4 Hz, 1/2H), 1.60 (m, 1H), 1.62 (s, 3/2H), 1.59 (s, 3/2H), 1.52 (s, 3/2H), 1.46 (s, 3/2H), 1.34-1.09 (m, 2H). FAB-MS 418 (M+1).

5 Primjer 27

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-feniletil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

10 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 26, Stupanj C (31 mg, 0.068 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj B (upotreba 10% Pd na ugljenu umjesto Pd(OH)₂, pri čemu se dobiva 30 mg (97%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.38-6.92 (m, 9H), 5.16 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.21-2.78 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.88-1.30 (m, 3 1/2H), 1.60 (s, 3/2H), 1.58 (s, 3/2H), 1.51 (s, 3/2H), 1.44 (s, 3/2H), 0.92 (td, 13, 4 Hz, 1/2 H). FAB-MS: 420 (M+1).

15 Primjer 28

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(5-hidroksi)-1H-indol-3-il/etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

20 Stupanj A:

1-butiloksikarbonil-5-hidroksitriptofan

25 U otopinu 5-hidroksitriptofana (2.2 g, 10.0 mmola) u 22 ml 1N vodene otopine natrijevog hidroksida dodaje se na sobnoj temperaturi di-t-butildikarbonat (2.61 g, 12 mmola) u 22 ml dioksana. Poslije 16 sati, smjesa se razblažuje sa etil acetatom i zakiseljava se sa 5% limunskom kiselinom. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata, filtrira i koncentrira, pri čemu se dobiva 1.6 g (50%) naslovnog spoja.

30 Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar/1-(R,S)-/(spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(5-hidroksi)-1H-indol-3-il)etil) karbaminske kiseline

35 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (1.6 g, 5.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj A (upotrebom DCC umjesto EDC).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.28-6.42 (m, 11), 4.97 (m, 1H), 4.43 (m, 2/3H), 4.26 (m, 1/3H), 3.78 (m, 1H), 3.20-2.74 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.30-0.35 (m, 3H).

40 Stupanj C:

N-1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(5-hidroksi)-1H-indol-3-il/etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)-karbonil/amino/-2-metilpropanamid

45 Dobiven je iz intermedijara iz ovog Primjera, Stupanj B (228 mg, 0.46 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj C, a zatim postupcima opisanim u Primjeru 27 i Primjeru 26, Stupanj B.

50 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 8.01 (d, 1H, 2/3H), 7.97 (d, 1 Hz, 1/3H), 7.28-6.98 (m, 6H), 5.22 (m, 1H), 5.10 (s, 1/3H), 5.08 (s, 2/3H), 4.44 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.14-2.33 (m, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.50-0.90 (m, 18 1/3H), 0.37 (td, 13.4 Hz, 2/3H).

Stupanj D:

55 N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(5-hidroksi)-1H-indol-3-il/etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj C (20.0 mg, 0.034 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj C, pri čemu se dobiva 15 mg (84%) naslovnog spoja.

60

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.28-6.71 (m, 8H), 5.24 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.31-2.70 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.72-0.96 (m, 3 1/3H), 1.65 (s, 5H), 1.32 (s, 1H), 0.33 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 475 (M+1).

5 Primjer 29

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3-/2(R)-3-dihidroksilpropil/amino/-3-metilbutanamid hidroklorid

- 10 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj C (220 mg, 0.43 mmola) i (R)-1,2-izopropilidenglicerinaldehida (Tetrahedron 1985. 41, 3117) (280 mg, 2.15 mmola) postupkom opisanom u Primjeru 23, Stupanj B, pri čemu se dobiva 116 mg (46%) naslovnog spoja.

15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.68 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.58 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.45 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.38 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.23-7.05 (m, 6 1/3H), 6.66 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.33 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.29-2.65 (m, 10H), 1.96-1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.50-0.87 (m, 3 1/3H), 0.24 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 547 (M+1).

Primjer 30

20

N-1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(5-metoksi)-1H-indol-3-il/etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

- 25 U intermedijar dobiven iz Primjera 28, Stupanj C (124 mg, 0.21 mmola) koji je otopljen u 4 ml N,N-dimetilformamida, dodaje se cezijev karbonat (136 mg, 0.42 mmola) i jodmetan (20 µl, 0.32 mmola) na sobnoj temperaturi. Poslije 12 sati, reakcija se razblažuje sa etil etrom, pere se sa vodom (5 x) i sa slanom otopinom. Organski sloj se prečišćuje pomoću preparativne TLC (heksani/etil acetat = 1/1). Poslije postupka opisanog u Primjeru 26, Stupanj C, obavlja se oslobađanje od zaštite (deprotekcija) i dobiva se 49 mg (44%) naslovnog spoja.

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera). 7.29 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.25 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.16-6.63 (m, 7H), 5.21 (m, 1H), 4.63 (široko s, 1H), 4.43 (široko d, 13 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.17-2.61 (m, 6H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.61 (s, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.43-0.89 (m, 3 1/3H), 0.23 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 489 (M+1).

Primjer 31

35

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)-etil/-N'-/3-(R)-piperidinil/karbamid hidroklorid

Stupanj A:

40

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil-N'-/1-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-3-(R)-piperidinil/ karbamid

- 45 U otopinu t-butiloksikarbonil-(D)-nipekotinske kiseline (Recueil, 1951. 70, 899) (92.0 mg, 0.4 mmola) u 4 ml acetona, dodaje se trietilamin (84 µl, 0.6 mmola), i etil klorformijata (46 µl, 0.48 mmola) na 0°C. Poslije 1 sata miješanja, u reakcijsku smjesu se dodaje natrijev azid (78 mg, 1.2 mmola) u 1 ml vode. Dobivena smjesa se miješa još 1 sat na sobnoj temperaturi i zatim se izruči u metilen klorid i pere se sa vodom i slanom otopinom. Organski sloj se suši preko magnezijevog sulfata, filtrira se i koncentrira. Ostatak se otapa u 2 ml toluola i zagrijava se do 90°C pola sata i zatim se dodaje intermedijar dobiven iz Primjera 20, Stupanj B. Poslije još 1 sata miješanja na 90°C, reakcijska smjesa se koncentrira pod vakuumom. Ostatak se prečišćuje kromatatomom (metilen klorid/metanol = 20/1), pri čemu se dobiva 188 mg (78%) naslovnog spoja.

55 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 8.28 (d, 1 Hz, 1H), 7.72 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.58 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.37-7.06 (m, 7 1/3H), 6.49 (m, 2/3H), 5.25 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 4H), 3.24-2.42 (m, 8H), 1.93-0.94 (m, 18 1/3H), 0.23 (m, 2/3H).

Stupanj B:

60 N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil-N'-/3-(R)-piperidinil/karbamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara koji je dobiven iz ovog Primjera, Stupanj A (188 mg, 0.31 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj C, pri čemu se dobiva 62 mg (31%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.64 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.52 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.39 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.35 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.17-7.01 (m, 6 1/3H), 6.61 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.13 (t, 8 Hz, 2/3H), 5.04 (t, 8 Hz, 1/3H), 4.35 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.36-2.62 (m, 10H), 2.03-1.22 (m, 8H), 1.00 (td, 13 4 Hz, 2/3H), 0.83 (m, 2/3H), 0.13 (td, 13,4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 500 (M+1).

Primjer 32

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil-(R)-amino-3-(imidazol-4-il)-propanamid dihidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B (37.0 mg, 0.1 mmola), i t-butiloksikarbonil-(D)-histidina (30.0 mg, 0.11 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 25, Stupanj C, pri čemu se dobiva 35 mg (60%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 8.98 (s, 2/3H), 8.94 (s, 1/3H), 7.63-7.01 (m, 9 1/3H), 6.60 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.17 (t, 8 Hz, 2/3H), 5.10 (t, 8 Hz, 1/3H), 4.43 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.68-3.03 (m, 6H), 2.83-2.40 (m, 3H), 1.92-1.62 (m, 3H), 1.43-0.85 (m, 2 1/3H), 0.11 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 511 (M+1).

Primjer 33

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-N'-(2-amino-2-metil) propil karbamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-N'-/(2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metil/propil karbamid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B (175 mg, 0.47 mmola), i 3-t-butiloksikarbonil-amino-3-metilbuterne kiseline (217 mg, 1.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 31, Stupanj A, pri čemu se dobiva 253 mg (92%) naslovnog spoja.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ smjesa konformera). 8.35 (s, 1H), 7.71-7.03 (m, 8 1/3H), 6.56 (m, 2/3H), 6.18 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.48-2.53 (m, 8H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.54-0.95 (m, 3 1/3H), 0.33 (m, 2/3H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-N'-(2-amino-2-metil)propil karbamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (253 mg, 0.43 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 31, Stupanj B, pri čemu se dobiva 63 mg (28%) naslovnog spoja.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.69 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.58 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.46-7.05 (m, 7 1/3H), 6.67 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.15 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.49-2.69 (m, 8H), 2.21-0.85 (m, 5 1/3H), 1.35 (s, 6H), 0.18 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 488 (M+1).

Primjer 34

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-N'-/3(R,S)-aminohinuklidin/ karbamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B, i hinuklidin-3-karboksilne kiseline (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991. 760) postupkom opisanim u Primjeru 31, Stupnjevi A i B, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa diastereoizomera i konformera): 7.65 (m, 2/3H), 7.53 (t, 8 Hz, 1/3H), 7.39 (d, 8 Hz 2/3H), 7.35 (m, 1/3H), 7.17-7.01 (m, 6 1/3H), 6.62 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.12 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.91

(m, 2H), 3.36-2.57 (m, 11H), 2.15-1.70 (m, 7 2/3H), 1.42 (m 1/3H), 1.28 (d, 13 Hz, 1H), 1.02 (td, 13, 4 Hz, 2/3H), 0.85 (m, 2/3H), 0.17 (td, 13, 4 Hz, 2/3H).

Primjer 35

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

1'-/2(R,S)-amino-3-(5-metil-1H-indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/trifluoracetat

Dobiven je iz 5-metiltryptofana (218 mg, 1.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 28, Stupanj A i B (upotreba EDC umjesto DCC, upotreba 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin hidroklorida (J. Med. Chem. 1992. 35, 2033) umjesto spiro/1H-inden-1,4'-piperidin) hidroklorida. Dobiveni ostatak se miješa 1 sat na sobnoj temperaturi u 2:1 smjesi metilen klorida i trifluorocetnoj kiseline.

Otopina se koncentrira i destilira dušično sa toluolom, pri čemu se dobiva 307 mg (79%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 8.37 (s, 1/2H), 8.34 (s, 1/2H), 7.35-6.73 (m, 7 H), 4.50 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (m, 1/2H), 3.61 (m, 1/2H), 3.12-2.67 (m, 6H), 2.42 (s, 3/2H), 2.40 (s, 3/2H), 1.97-1.13 (m, 5 1/2H), 0.71 (m, 1/2H).

Stupanj B:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Dobiven je iz intermedijera dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (307 mg, 0.79 mmola) i t-butiloksikarbonil- α -metilalanina (237 mg, 1.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj C (upotreba smjese trifluorocetne kiseline i metilen klorida umjesto klorovodika u etil etru), pri čemu se dobiva 215 mg (46%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera). 7.40-6.94 (m, 7 1/3H), 6.23 (d, 8 Hz, 2/3H), 5.21 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.26-2.59 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.70-1.22 (m, 2H), 1.60 (s, 5H), 1.56 (s, 2/3H), 1.52 (s, 1/3H), 1.01 (td, 13,4 Hz, 2/3H), 0.87 (m, 2/3H), 0.23 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 473 (M+1).

Primjer 36

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5-brom-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Dobiven je iz 5-brom tryptofana (283 mg, 1.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 35, Stupanj A i B, pri čemu se dobiva 307 mg (47%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.78 (d, 2 Hz, 2/3H), 7.69 (d, 2Hz, 1/3H), 7.35-7.03 (m, 6 1/3H), 6.63 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.17 (m, 1H), 4.36 (m, H), 3.70 (m, 1H), 3.34-2.63 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.75-0.96 (m, 3 1/3H), 1.62 (s, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 0.28 (td, 13 4 Hz, 2/3H), FAB-MS: 538 (M+1).

Primjer 37

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-N'-2-(N,N-dimetilamino)-etil karbamid hidroklorid

U otopinu 1,1-karbonildiimidazola (162 mg, 1.0 mmola) u 2 ml tetrahidrofurana, dodaje se na sobnoj temperaturi N,N-dimetiletilendiamid (109 μ l, 1.0 mmola). Poslije 10 minuta, u reakcijsku smjesu se dodaje intermedijar iz Primjera 20, Stupanj B (37 mg, 0.1 mmola). Dobivena smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 12 sati i tada se koncentrira. Ostatak se prečišćava kromatratronom (metilen klorid/metanol/amonijev hidroksid = 10/1/0.1). Prečišćeni spoj se zakiseljava sa klorovodikom u etil etru, pri čemu se dobiva 25 mg (48%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.63 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.53 (d, 8 HZ, 1/3H), 7.40 (d, 8 Hz, 2/3H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/3H), 7.18-7.01 (m, 6 1/3H), 6.62 (d, 7 Hz, 2/3H), 5.13 (t, 8 Hz, 2/3H), 5.04 (t, 8 Hz, 1/3H), 4.35 (m, 1H), 3.85 (t, 6 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.25-2.57 (m, 8H), 2.98 (s, 2H), 2.93 (s, 3/2H), 2.92 (s, 3/2H), 2.90

(s, 1/2H), 1.93-1.67 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.00 (td, 13, 4 Hz, 2/3H), 0.84 (m, 2/3H), 0.14 (td, 13, 4 Hz, 2/3H). FAB-MS: 488 (M+1).

Primjer 38

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

t-butiloksikarbonil-(D)-heksahidrohomoifenilalanin

Otopina t-butiloksikarbonil-(D)-homofenilalanina (100 mg, 0.358 mmola) u 1 ml octene kiseline hidrogenizira se preko PtO₂ na jednoj atmosferi 16 sati. Smjesa se filtrira kroz Celit i filtrat se koncentrira i destilira dušično sa toluolom.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.03 (d, 8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (m, 6H), 0.84 (m, 2H).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil ester /1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/karbaminske kiseline

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A i 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida (88 mg, 0.394 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 20, Stupanj A, pri čemu se dobiva 110 mg (67%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.18 (m, 4H), 5.48 (d, 8 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 3H), 2.09 (t, 8 Hz, 2H), 1.75-1.54 (m, 10H), 1.45 (s, 9/2H), 1.44 (s, 9/2H), 1.20 (m, 8H), 0.98 (m, 1H).

Stupanj C:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj B (110 mg, 0.24 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i C (upotreba EDC umjesto DCC), pri čemu se dobiva 29 mg (25%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.14 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 10H), 1.63 (s, 1H), 1.61 (s, 3/2H), 1.60 (s, 3/2H), 1.55 (s, 2H), 1.28-0.89 (m, 9H); FAB-MS: 440 (M+1).

Primjer 39

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(cikloheksilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz N-t-butiloksikarbonil-O-benzil-(D)-serina (100 mg, 0.339 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 38, Stupanj A, B i C, pri čemu se dobiva 36 mg (21%) naslovnog spoja:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.14 (m, 4H), 5.14 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 3H), 2.92 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.91-1.55 (m, 9H), 1.63 (s, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.28-0.93 (m, 6H). FAB-MS: 456 (M+1).

Primjer 40

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fluorofenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fluorofenilmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

U natrijev hidrid bez ulja (dobiven iz 60% uljane disperzije natrijevog hidrida, pranjem sa heksanima (3 x), 144 mg, 6.0 mmola) suspenzije u 10 ml N,N-dimetilformamidu dodaje se N-t-butiloksikarbonil-(D)-serin (553 mg, 2.7 mmola u 5 ml N,N-dimetilformamida na sobnoj temperaturi. Kada se više ne razvija plin dodaje se 4-fluorobenzil klorid (323 µl, 2.7 mmola) i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 18 sati. Reakcija se izruči u 0.5 N klorovodičnu kiselinu, i ekstrahira se sa etil acetatom (3 x). Organski sloj se pere jedno za drugim sa vodom (5 x), slanom otopinom i suši se preko natrijevog sulfata, filtrira i koncentrira. Jedan dio (290 mg, 0.926 mmola) ostatka reagira sa 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida (238 mg, 1.02 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 20, Stupanj A, pri čemu se dobiva 268 mg (60%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.37-6.62 (m, 8H), 5.58 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.67-4.48 (m, 3), 3.97 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.03 (m, 2), 1.81-1.48 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

Stupanj B:

N-/ (R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fluorofenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (268 mg, 0.556 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i Stupanj C upotrebljavajući EDC umjesto (DCC), pri čemu se dobiva 196 mg (70%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera: 7.40-7.05 (m, 7 1/2H), 6.79 (d, 7 Hz, 1/2H), 5.17 (t, 6 Hz, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.89-1.50 (m, 4H), 1.62 (s, 3/2H), 1.59 (s, 3/2H), 1.58 (s, 3H). FAB-MS: 468 (M+1).

Primjer 41

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-klorfenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(4'-klorfenilmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

Dobiven je iz 4-klorbenzil klorida postupkom opisanim u Primjeru 40, Stupanj A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.38-7.08 (m, 7 1/2H), 6.68 (m, 1/2H), 5.58 (d, 8 Hz, 1/2H), 5.52 (d, 8 Hz, 1/2H), 4.90 (m, 1H), 4.65-4.42 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.80-1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9/2H), 1.42 (s, 9/2H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-klorfenil-metiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Stupnja A (92 mg, 0.18 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i Stupanj C (upotrebljavajući EDC umjesto DCC), pri čemu se dobiva 58 mg (55%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.36-7.09 (m, 7 1/2H), 6.78 (m, 1/2H), 5.18 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.90-1.52 (m, 4H), 1.63 (s, 3/2H), 1.60 (s, 3/2H), 1.58 (s, 3H). FAB-MS: 484.8 (M+1).

Primjer 42

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(2',6'-difluorfenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester /1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(2', 6'-difluorfenilmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

Dobiven je iz 2,6-difluorbenzil bromida postupkom opisanim u Primjeru 40, Stupanj A.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.27-6.88 (m, 7H), 5.54 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.83-1.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(2',6'-difluorfenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (400 mg, 0.8 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i Stupanj C (upotrebljavajući EDC umjesto DCC), pri čemu se dobiva 293 mg (70%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 8.25 (d, 7 Hz, 1/2H), 8.19 (d, 7 Hz, 1/2H), 7.39 (m, 1H), 7.19-6.95 (m, 6H), 5.15 (m, 1H), 4.66 (d, 16 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.11 (m, 3H), 1.88-1.48 (m, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.57 (s, 5H). FAB-MS: 486 (M+1).

Primjer 44

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5'-/2'-klorotiofen/metiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester /1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/5'-/2'-klortiofen/metiloksi)etil/karbaminske kiseline

Dobiven iz 2-klor-(5-klormetil)-tiofena postupkom opisanim u Primjeru 40, Stupanj A.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.20-6.93 (m, 4H), 6.77 (s, 2H), 5.57 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.60 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.82-1.40 (m, 4H), 1.44 (širok s, 9H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5'-/2'-klorotiofen/metiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Dobiven je iz intermedijara dobijenog iz ovog Primjera, Stupanj A postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i Stupanj C (upotrebljavajući EDC umjesto DCC). Sirovi proizvod se prečišćava preparativnom TLC (tankoslojnom kromatografijom) (metilen klorid/metanol/amonijev hidroksid = 10/1/0.1) pri čemu se dobiva slobodna baza.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.19-7.10 (m, 4H), 6.98-6.85 (m, 2H), 5.14 (t, 6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.93 (m, 3), 2.13 (m, 2), 1.93-1.28 (m, 4H), 1.57 (s, 3/2H), 1.55 (s, 3/2H), 1.55 (s, 3/2H), 1.53 (s, 3H). FAB-MS: 490 (M+1).

Primjer 45

N-/-(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1'-naftalinmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1'-naftalinmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

Dobiven je iz 1-klormetilnaftalina postupkom opisanim u Primjeru 40, Stupanj A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 8.10 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.17-7.01 (m, 3 1/2H), 6.22 (d, 7 Hz, 1/2H), 5.60 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 3H), 3.08-2.58 (m, 4H), 1.98-1.10 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).

5 Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/1'-naftalinmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

10 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, stupanj A (180 mg, 0.34 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i Stupanj C (upotrebljavajući EDC umjesto DCC), pri čemu se dobiva 117 mg (64%) naslovnog spoja.

15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 8.14 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.11 (m, 3 1/2H), 6.36 (d, 7 Hz, 1/2H), 5.11 (t, 6 Hz, 1/2H), 5.03 (d, 12 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.96 (d, 12 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 3 H), 3.19-2.67 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.78-1.18 (m, 4H), 1.59 (s, 3/2H), 1.58 (s, 3/2H), 1.55 (s, 3/2H), 1.53 (s, 3/2H). FAB-MS: 500 (M+1).

Primjer 46

20 N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-1-fenilmetil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

25 1,1-dimetiletil estar /1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-1-fenilmetil karbaminske kiseline

Dobiven je iz t-butiloksikarbonil-(D)-fenilglicina (251 mg, 1.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 38, Stupanj B, pri čemu se dobiva 364 mg (84%) naslovnog spoja.

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.43-7.25 (m, 5H), 7.17-7.07 (m, 3 1/2 H), 6.69 (d, 6 Hz, 1/2H), 6.15 (d, 7 Hz, 1H), 5.62 (d, 8 Hz, 1/2H), 5.57 (d, 8 Hz, 1/2H), 4.64 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.15 (td, 12 2 Hz, 1/2H), 2.83 (m, 3 1/2H), 2.00-1.48 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.10 (d, 13 Hz, 1/2H), 0.66 (td, 13,4 Hz, 1/2H).

Stupanj B:

35 N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-1-fenilmetil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

40 Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A (364 mg, 0.84 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 26, Stupanj B i Stupanj C (upotrebljavajući EDC umjesto DCC), pri čemu se dobiva 270 mg (75%) naslovnog spoja.

45 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.52-7.37 (m, 5H), 7.17-7.04 (m, 3 1/2H), 6.69 (m, 1/2H), 5.95 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.29 (m, 1/2H), 2.94-2.82 (m, 3 1/2H), 2.09-1.80 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.12 (m, 1/2H), 0.71 (td, 13, 4 Hz, 1/2H). FAB-MS: 406 (M+1).

Primjer 47

50 N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(ciklopropilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

55 1,1-dimetiletil estar /1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(ciklopropilmetiloksi)etil karbaminske kiseline

Dobiven je iz ciklopropilmetil bromida postupkom opisanim u Primjeru 40, Stupanj A.

60 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 7.21-7.04 (m, 4H), 5.52 (t, 9 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (t, 7 Hz, 1H), 3.27 (m, 3H), 2.92 (t, 7 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.57 (d, 13 Hz, 2H), 1.43 (s, 9/2H), 1.41 (9/2H), 0.98 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.16 (m, 2H).

Stupanj B:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il])karbonil/-2-(ciklopropilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera Stupanj A (196 mg, 0.447 mmola) postupkom iz Primjera 26, Stupanj B i Stupanj C (upotrebljavajući EDC umjesto DCC), pri čemu se dobiva 142 mg (71%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.20-7.09 (m, 4H), 5.14 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 2.94 (t, 7 Hz, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (td, 13, 4 Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.63 (s, 3/2H), 1.61 (s, 3/2H), 1.59 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.51 (d, 8 Hz, 2H), 0.21 (m, 2H).

Primjer 48

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il])karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2(S)-amino-(2-hidroksimetil)propanamid

Stupanj A:

Metil (2R, 4S)-2-t-butil-3-formil-oksazolidin-4-metil-4-karboksilna kiselina

Dobiven je iz hidroklorida metil estra (1)-serina postupkom opisanim u Tetrahedron Lett. 1984. 25, 2545, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): 8.43 (s, 1/2H), 8.30 (s, 1/2H), 5.23 (s, 1/2H), 4.88 (s, 1/2H), 4.63 (d, 9 Hz, 1/2H), 4.25 (d, 9 Hz, 1/2H), 3.74 (s, 3/2H), 3.71 (s, 3/2H), 3.57 (d, 9 Hz, 1H), 1.65 (s, 3/2H), 1.63 (s, 3/2H), 0.98 (s, 4H), 0.85 (s, 5H).

FAB-MS izračunato za C₁₁H₁₉NO₄ 229; nađeno 230 (M+H).

Stupanj B:

(2R, 4S)-2-t-butil-3-formil-oksazolidin-4-metil-4-karboksilna kiselina

Otopina od 37 mg litijeveg hidroksida u 5 ml vode, dodaje se na sobnoj temperaturi u otopinu od 160 mg intermedijara u ovom primjeru, Stupanj A u 10 ml 1:1 THF-metanola i miješa se 16 sati. Organska otopala se uklanjaju pod vakuumom i ostatak se raspodjeljuje između 100 ml etil etra i 20 ml 1 N NaHSO₄ (vodenog). Organski sloj se suši preko anhidriranog magnezijeveg sulfata, filtrira se i koncentrira, pri čemu se dobiva 129.6 mg (86%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD, 3:2 smjesa konformera): 8.44 (s, 4H), 8.31 (s, .6H), 5.22 (s, .6H), 5.02 (s, .4H), 4.62 (d, 9 Hz, .6H), 4.32 (d, 9 Hz, .4H), 3.82 (d, 9Hz, .4H), 3.67 (d, 9 Hz, .6H), 1.69 (s, 1.8H), 1.66 (s, 1.2H), 1.02 (s, 3.5H), 0.91 (s, 5.5H), FAB-MS izračunato za C₁₀H₁₇NO₄ 215; nađeno 215.9 (M+H).

Stupanj C:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il])karbonil/-2-(1H-indol-3-il)-etil/-2(S)-amino-(2-hidroksimetil)propanamid

Izobutilklorformijat i trietilamin se dodaju na 0°C u otopinu intermedijara dobivenog u ovom Primjeru, Stupanj B, u CH₂Cl₂, miješa se 2 sata i zatim se dodaje otopina od 39.2 mg intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B, u CH₂Cl₂. Poslije 10 minuta otopina se izruči u 50 ml etil etra i pere se jedno za drugim sa 1 N NHSO₄ (vodenog), vodom, zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i sa slanom otopinom. Organska faza se osuši preko anhidriranog MgSO₄, filtrira i koncentrira. Spoj se prečišćava pomoću MPLC (silika gel, 50% do 100% etil acetata u heksanu, linearni gradijent preko 750 ml), pri čemu se dobiva 20.9 mg (35%) željenog intermedijara. Ovaj materijal se otapa u 1 ml metanola, tretira se sa 1 ml koncentrirane vodene HCl i refluksira se 15 minuta. Otopina se ohladi do sobne temperature i otopala se uklanjaju pod vakuumom. Prečišćava se "Flash" kromatografijom (silika gel, eluiranje sa MeOH, NH₄OH (vod.), CH₂Cl₂), pri čemu se dobiva 11.2 mg (68%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): 12 (m, 1/2H), .83 (m, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.5-1.8 (m, 1H), 2.35-2.85 (m, 3.5H), 2.98 (m, .5H), 3.19 (t, 8 Hz, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.25-4.4 (m, 1H), 5.15-5.3 (m, 1H), 6.61 (d, 6 Hz, 1H), 7-7.2 (m, 6H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (d, 7 Hz, 1/2H), 7.80 (d, 7 Hz, 1/2H). FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₄N₄O₃ 474; nađeno 475.7 (M+H). Mikroanaliza izračunato za C₂₈H₃₄N₄O₃ . 8/10 H₂O C 68.91, H 7.15, N 11.48; nađeno C 69.01, H 7.27, N 11.20.

Primjer 49

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3(R)-amino-(3-hidroksimetil)butanamid trifluoracetat

Stupanj A:

/(2R, 4R)-2-t-butil-3-formil-4-metil-oksazolidin-4-il/octena kiselina

U otopinu od 2.37 g intermedijara dobivenog u Primjeru 48, Stupanj B u 55 ml metilen klorida, na 0°C, dodaje se 1.57 ml izobutylklorformijata i 1.69 ml trietilamina. Poslije miješanja 2 sata, otopina se dodaje u etarsku otopinu dijazometana na 0°C, i otopina se miješa 16 sati uz postepeno zagrijavanje do sobne temperature. Otopina se koncentrira pod smanjenim pritiskom i ostatak se otapa u 50 ml metanola. Ova otopina se ozračuje sa ultravioletnom lampom od 250 wati 4 sata i zatim se koncentrira u vakuumu. Prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, 1:2 etil acetat/heksan) dobiva se 1.11 g (63%) ovog intermedijara. Ovaj metil estar se hidrolizira pomoću postupka danog u Primjeru 63, Stupanj B, pri čemu se dobiva 1.04 g (99%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 1:1 smjesa konformera): .97 (s, 4.5 H), .99 (s, 4.5H), 1.58 (s, 1.5H), 1.59 (s, 1.5H), 2.64 (d, 5Hz, .5H), 2.72 (d, 6Hz, 5H), 2.92 (d, 16 Hz, 5H), 3.39 (d, 16 Hz, 5H), 3.62 (d, 9 Hz, 5H), 3.90 (d, 9Hz, 5H), 44.25 (m, 1H), 4.88 (širok s, 1H), 4.96 (s, 5H), 5.10 (s, 5H), 8.32 (s, 5H), 8.44 (s, 5H). FAB-MS izračunato za C₁₁H₁₉NO₄ 292.9 (M+H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)-etil/-3(R)-amino-(3-hidroksimetil)butanamid trifluoracetat

EDC se dodaje na 0°C u otopinu koja sadrži 43 mg intermedijara dobivenog u ovom Primjeru, Stupanj A, 81 mg intermedijara dobivenog iz Primjera 20, Stupanj B i HOBt u 2.5 ml CH₂Cl₂. Otopina se miješa 48 sati dok se postepeno zagrijava do sobne temperature i zatim se izruči u 150 ml etil acetata i pere se jedno za drugim sa 1 N vodenom otopinom NaHSO₄, vodom, zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i slanom otopinom. Organska faza se suši preko anhidriranog MgSO₄ i zatim se filtrira i koncentrira. Prečišćavanjem pomoću MPLC (20 x 150 mm silika gela, 60-100% etil acetata u heksanima, linearni gradijent preko 750 ml), dobiva se 79.7 mg željenog intermedijara. Ovaj materijal se otapa u 13.5 ml metanola, razblažuje se sa 13.5 ml 6N vodene HCl i zatim se miješa 24 sata. Metanol se uklanja pod vakuumom i otopina se razblažuje sa 300 ml vode i zatim se miješa 24 sata. Otapalo se uklanja pod vakuumom i materijal se prečišćava reverzno faznom MPLC (C8, 10 x 240mm, 25-100% metanola u vodi, 1% TFA), pri čemu se dobiva 49.5 mg (61%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): .12 (dt, 13, 4 Hz, 1H), .84 (dd, 13, 2 Hz, 1/2H), .98 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.22 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.36-1.75 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 2H), 2.5-2.83 (m, 5H), 3.01 (dt, 13, 2 Hz, 1/2H), 3.15-3.34 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 1.5H), 3.68-3.78 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 5.18-5.28 (m, 1H), 6.60 (d, 7 Hz, 1/2H), 7.0-7.14 (m, 5.5H), 7.18 (s, 1H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.40 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.55 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.63 (d, 8 Hz, 1/2H). FAB-MS izračunato za C₂₉H₃₆N₄O₃ 488; nađeno 489.9 (M+H). Mikroanaliza izračunato za C₃₁H₃₇N₄O₃F₃. 1.85 H₂O C 58.64, H 6.30, N 8.82; Nađeno C 58.70, H 5.93, N 8.49.

Primjer 50

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3(R)-hidroksilpropil/amino/-3-hidroksimetil/butanamid trifluoracetat

Smjesa od 211 mg spoja dobivenog u Primjeru 49, Stupanj B, 166 mg intermedijara dobivenog iz Primjera 23, Stupanj A, 144 mg anhidriranog natrijevog acetata i 44 mg natrijevog cijanoborhidrida u 2 ml metanola miješa se 16 sati. Dodaje se obrok od 10 ml 3N vodene otopine HCl i otopina se miješa 5 sati. Otapalo se uklanjaju u vakuumu i materijal se prečišćava reverzno faznom MPLC (C8, 25 X 310 mm, eluiranjem sa 1:1 metanolom/vodom, .1% TFA), pri čemu se dobiva 51.5 mg (22%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): .13 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), .85 (dd, 13, 2 Hz, 1/2H), .96 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.2-1.42 (m, 8H), 1.7-1.95 (m, 2.5H), 2.55-2.88 (m, 7.5H), 2.95-3.25 (m, 2.5H), 3.5-3.70 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 5.18-5.28 (m, 1H), 6.60 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.0-7.15 (m, 6H), 7.18 (s, 1/2H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.40 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.54 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.63 (d, 8 Hz, 1/2H). FAB-MS izračunato za C₃₂H₄₃N₄O₄ 547; nađeno 548.0 (m+H).

Primjer 51

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-/3(R)-/2(R),3-dihidroksilpropil
/amino/-3-hidroksimetil/butanamid trifluoracetat

5

Smjesa od 35 mg spoja dobivenog u Primjeru 49, Stupanj B, 38 mg (R)-1,2-izopropilidenglicerinaldehida, 24 mg anhidriranog natrijevog acetata i 4 mg natrijevog cijanoborhidrida u 2 ml metanola miješa se 16 sati. Obrok od 4 ml 3N vodene HCl se dodaje i otopina se miješa 5 sati.

10 Otapala se uklanjaju pod vakuumom i materijal se prečišćava reverzno faznom MPLC (C8, 10 X 240 mm, eluiranjem sa 3:7 acetonitrila/vode, .1% TFA), pri čemu se dobiva 2.2 mg (5.6%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): .13 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), .8-1.02 (m, 2H), 1.2-1.05 (m, 5H), 1.55-1.95 (m, 2.5H), 2.5-2.3 (m, 1H), 3.55-3.80 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.18-5.30 (m, 1H), 6.60 (d, 7 Hz, 1/2H),
15 7.0-7.15 (m, 6H), 7.18 (s, 1/2H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.40 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.54 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.62 (d, 8 Hz, 1/2H). FAB-MS izračunato za C₃₂H₄₂N₄O₅ 562; nađeno 563.9 (M+H).

Primjer 52

20 N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-(R)-amino-(2-hidroksimetil)propanamid hidroklorid

Stupanj A:

25 Metil (2S, 4R)-2-t-butil-3-formil-oksazolidin-4-metil-4-karboksilna kiselina

Dobiven je iz metil estra (D)-serina postupkom opisanim u Primjeru 48, Stupanj A.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): 8.43 (s, 1/2H), 8.30 (s, 1/2H), 5.23 (s, 1/2H), 4.88 (s, 1/2H), 4.63
30 (d, 9 Hz), 1/2H), 4.25 (d, 9 Hz, 1/2H), 3.74 (s, 3/2H), 3.71 (s, 3/2H), 3.57 (d, 9 Hz, 1H), 1.65 (s, 3/2H), .98 (s, 4H), .85 (s, 5H).

Stupanj B:

35 (2S, 4R)-2-t-butil-3-formil-oksazolidin-4-metil-4-karboksilna kiselina

Naslovni spoj (2.36 g, 84%) je dobiveno iz 2.97 g intermedijara dobivenog u ovom Primjeru, Stupanj A, prema postupku opisanom u Primjeru 48, Stupanj B.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD, 3:2 smjesa konformera): 8.44 (s, .4H), 8.31 (s, .6H), 5.22 (s, .6H), 5.02 (s, .4H), 4.62 (d, 9
40 Hz, .6H), 4.32 (d, 9 Hz, .4H), 3.82 (d, 9 Hz, .4H), 3.67 (d, 9 Hz, .6H), 1.69 (s, 1.8H), 1.66 (s, 1.2H), 1.02 (s, 3.5H), .91 (s, 5.5H). FAB-MS izračunato za C₁₀H₁₇NO₄ 215; nađeno 216 (m+H).

Stupanj C:

45

1'-/2(R)-amin-3-(1H-indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorid

U intermedijar dobiven iz Primjera 20, Stupanj B, dodaje se klorovodik u etaru na sobnoj temperaturi. Poslije koncentriranja, dobiva se naslovni spoj.

50

Stupanj D:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-(R)-amino-(2-hidroksimetil)propanamid hidroklorid

55

EDC se dodaje na sobnoj temperaturi u otopinu koja sadrži 340 mg intermedijara dobivenog u ovom Primjeru, Stupanj B; 536 mg intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj C, NMM i HOBt u 15 ml 3:1 CH₂Cl₂/THF. Otopina se miješa 16 sati dok se postepeno zagrijava do sobne temperature i zatim se izruči u 700 ml etil acetata i pere se jedno za drugim za zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i sa slanom otopinom. Organska faza se suši preko anhidriranog
60 MgSO₄ i zatim se filtrira i koncentrira. Prečišćava se pomoću "fleš" kromatografije (25 x 150 mm silika gela, 70% etil acetata u CH₂Cl₂), pri čemu se dobiva 312.5 mg (42%) željenog intermedijara.

Ovaj materijal se otapa u 10 ml metanola, tretira se sa 10 ml koncentrirane vodene HCl i zatim se refluksira 1/2 sata. Otapa se uklanjaju pod vakuumom i materijal se prečišćava "fleš" kromatografijom (silika gel, 25 x 150 mm, metanol, NH₄OH (vod.), CH₂Cl₂), pri čemu se dobiva 174.4 mg (67%) intermedijara. Ovaj materijal se otapa u 1 ml metanola, tretira se sa 2 ml 1.3 N vodene HCl, a zatim se koncentrira pod smanjenim pritiskom, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): .22 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), .89 (t, 7 Hz, 1/2H), 1.01 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.4 (m, 1/2H), 1.43 (s, 1.5H), 1.53 (s, 2H), 1.66 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.76-1.96 (m, 2H), 2.6-2.85 (m, 3.5H), 3.04 (dt, 13, 3 Hz, 1/2H), 3.15-3.34 (m, 2H), 3.69-3.79 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.64 (d, 7 Hz, 1/2H), 7.0-7.15 (m, 6H), 7.19 (s, 1/2H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.41 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.54 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.63 (d, 8 Hz, 1/2H), 8.33 (d, 7 Hz, 1/2H). FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₄N₄O₃ 474; nađeno 475.7 (M+H).

Primjer 53

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2(R), 3-dihidroksilpropil /amino/-2-hidroksimetil/propanamid trifluoracetat

Naslovni spoj (10 mg, 29%) se dobiva iz 24 mg intermedijara dobivenog u Primjeru 52, Stupanj D prema postupku opisanom u Primjeru 51.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 1:1 smjesa konformera): .27 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), .92 (m, 1/2H), 1.04 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.3 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.46 (s, 1.5H), 1.57 (s, 1.5H), 1.7-1.95 (m, 2H), 2.65-3.34 (m, 8H), 3.5-4.0 (m, 7H), 4.36 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.65 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.0-7.13 (m, 6H), 7.19 (s, 1/2H), 7.36 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.40 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.55 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.63 (d, 8 Hz, 1/2H).

FAB-MS izračunato za C₃₁H₃₀N₄O₅ 548; nađeno 549.9 (M+H).

Primjer 54

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-3(R,S)-hinuklidin karboksamid

Dicikloheksilkarbodiimid se dodaje na 0°C u smjesu hinuklidin-3-karboksilne kiseline (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991. 760). intermedijara dobivenog iz Primjera 52, Stupanj C, HOBT i NMM u 2 ml 1:1 THF/CH₂Cl₂. Otopina se miješa 16 sati dok se postepeno zagrijava do sobne temperature. Otapa se uklanjaju pod vakuumom i ostatak se otapa u 2 ml CH₂Cl₂ i zatim se filtrira kroz celit. Spoj se prečišćava pomoću "fleš" kromatografije (20 x 40 mm, silika gela, metanol, NH₄OH (vod), CH₂Cl₂), pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): .2 (m, 1/2H), .8-2.2 (m, 10.5 H), 2.-3.8 (M, 13H), 3.35 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 6H), 5.38 (m, 1H), 7.55 (d, 7 Hz, 1/2H), 7.63 (d, 8 Hz, 1/2H), FAB-MS izračunato za C₃₂H₃₈N₄O₂ 510; nađeno 511.9 (M+H).

Primjer 55

N-1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1-il)karbonil/-2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1-il)karbonil/-2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil/ karbaminske kiseline

U otopinu od 1 g 5-fluor-(d, l)-triptofana u 90 ml 3:1 THF/vode na sobnoj temperaturi dodaje se 1.5 g natrijevog bikarbonata i 6.2 ml t-butildikarbonata. Poslije miješanja 3 dana, THF se ukloni i smjesa se izluči u 500 ml .1N vodene otopine natrijevog hidroksida. Ova otopina se pere 3 puta sa heksanima, zakiseli se sa 1N NaHSO₄ (vod.) i zatim se ekstrahira sa etil acetatom. Organski sloj se suši preko anhidriranog MgSO₄, filtrira se i koncentrira se, pri čemu se dobiva 1.5 g (100%) željenog intermedijara. U otopinu na sobnoj temperaturi od 520 mg ovog spoja u 15 ml 3:1 CH₂Cl₂/THF dodaje se 397 mg 3,4-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida, EDC, HOBT, i NMM. Ova otopina se miješa 16 sati i zatim se izluči u 700 ml etil acetata i pere sa jedno za drugim sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i sa slanom otopinom. Organska faza se suši preko anhidriranog MgSO₄, filtrira se i koncentrira. Materijal se prečišćava "fleš" kromatografijom (25 x 150 mm, silika gela, 40% etil acetata u heksanima), pri čemu se dobiva 650 mg (82%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): .46 (dt, 13.4 Hz, 1/2H), 1.0-1.35 (m, 2.5H), 1.45 (s, 9H), 1.6-1.95 (m, 3H), 2.5-2.75 (m, 1H), 2.82 (t, 8 Hz, 2H), 2.89-3.05 (m, 1H), 3.14 (t, 8 Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.65 (m, 1/2H), 6.89-7.4 (m, 7.5H), 8.19 (m, 1H), FAB-MS izračunato za C₂₉H₃₄N₃O₃F 491; nađeno 492.8 (M+H).

Stupanj B:

N-1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il])karbonil/-2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Otopina od 299 mg intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A u 5 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ miješa se 1 sat. Otopina se koncentrira pod vakuumom i destilira dušično 2 puta iz toluola. Ostatak se otapa u 10 ml CH₂Cl₂ i ohladi se do 0°C. Dodaju se EDC, HOBt, NMM i 185 mg t-butil-oksikarbonil-α-metilalanina i otopina se miješa 16 sati dok se postepeno zagrijava do sobne temperature. Otopina se izruči u 300 ml etil acetata i pere se jedno za drugim sa 1N NaHSO₄ (vod), vodom, zasićenim NaHCO₃ (vod) i slanom otopinom. Organska faza se osuši preko anhidriranog MgSO₄, filtrira i koncentrira. Materijal se prečišćava pomoću "fleş" kromatografije (25 x 150 mm, silika gela, 60% etil acetata u heksanima), pri čemu se dobiva 354 mg (100%) željenog intermedijara. Otopina ovog materijala u 10 ml metanola tretira se sa 10 ml koncentrirane vodene HCl i miješa se 1 sat. Otopina se koncentrira, pri čemu se dobiva 325 mg (100%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): .28 (dt, 14, 4 Hz, 1/2H), 1.05 (m, 1H), 1.3 (m, 1H), 1.4-1.67 (m, 7H), 1.7-1.95 (m, 2.5H), 2.6-2.88 (m, 3.5H), 3.0-3.35 (m, 2.5H), 3.76 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.64 (d, 7 Hz, 1/2H), 6.89 (dt, 9.3 Hz, 1H), 7.05-7.4 (m, 6.5H).

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₃N₄O₂F 476; nađeno 477.7 (M+H).

Primjer 56

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il])karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-N'-3-(R)-piperidinil/karbamid trifluoracetat

Izobutilklorformijat se dodaje u otopinu t-butiloksikarbonil-(D)-nipekotinske kiseline i trietilamina u 5 ml acetona. Poslije miješanja u toku 1/2 sata, dodaje se otopina od 280 mg natrijevog azida u 1 ml vode i miješa se još 1/2 sata. Otopina se izruči u 100 ml etil etra i pere se sa vodom. Organska faza se suši preko MgSO₄, filtrira se koncentrira i destilira dušično dva puta iz toluola. Ostatak se otapa u 5 ml toluola i otopina se zagrijava na 90°C 1/2 sata i zatim se ohladi do sobne temperature.

U toluolsku otopinu se dodaje otopina dobivena miješanjem 167 mg intermedijara dobivenog iz Primjera 63, Stupanj A u 2 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ u toku 1/2 sata, a zatim dušično destiliran iz toluola i ponovo otopljen u 1 ml CH₂Cl₂ i .05 ml trietilamina. Poslije 15 minuta, otopina se izruči u 100 ml etra i pere se sa 1N NaHSO₄ (vod.), a zatim sa vodom. Organska faza se suši preko anhidriranog MgSO₄, MPLC (20 x 150 mm, silika gela, 0-10% metanola u CH₂Cl₂, linearni gradijent preko 500 ml), pri čemu se dobiva 182 mg (85%) željenog intermedijara. Otopina od 180 mg ovog materijala u 10 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ se miješa 1/2 sata i zatim se koncentrira i destilira dušično iz toluola, pri čemu se dobiva 176 mg (96%) naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.45-2.1 (m, 10), 2.85-3.01 (m, 5H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.62-3.73 (m, 2.5H), 3.83 (m, 1H), 4.01 (širok t, 8Hz, 1H), 4.47-4.57 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 6.67 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.05-7.2 (m, 4H), 7.29-7.4 (m, 4.5H). FAB-MS izračunato za C₂₉H₃₈N₄O₃ 490; nađeno 491.8 (M+H).

Primjer 57

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il])karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-N'-(2-amino-2-metil)propil karbamid trifluoracetat

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz Primjera 63, Stupanj A i 3-t-butiloksikarbonilamino-3-metilbuterne kiseline postupkom opisanim u Primjeru 56, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.29 (s, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.45-1.68 (m, 3H), 1.75 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 1.88 (dt, 13, 4 Hz, 1/2H), 2.09 (m, 2H); 3.13-3.4 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.02 (t, 14 Hz, 1H), 4.48-4.59 (m, 3H), 5.0 (t, 5 Hz, 1H), 6.77 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.06-7.18 (m, 4H), 7.29-7.4 (m, 4.5H). FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₈N₄O₃ 478; nađeno 479.8 (M+H).

Primjer 58

N-/(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-N'-(1,1-dimetil-2-amino)etil karbamid trifluoracetat

Otopina 60 mg intermedijara dobivenog iz Primjera 63, Stupanj A u 2 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ miješa se 1 sat zatim se odvaja i destilira dušično iz toluola. Ostatak se otapa u 1 ml CH₂Cl₂ i 18 µl trietilamina i zatim se dodaje u otopinu za aciliranje, koji se dobiva miješanjem 25 mg 1-N-t-butiloksi-karbonilamino-2-amino-2-metilpropana (EUR. J. biochem. 1985, 146,9) i 21.5 mg karbonildiimidazola u 2 ml CH₂Cl₂ u toku jednog sata. Otopina se miješa 16 sati i zatim se izruči u 100 ml etra i pere se jedno za drugim sa 1N NaHSO₄ (vod.), vodom, zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i sa slanom otopinom. Organska faza se suši sa MgSO₄, filtrira se i koncentrira. Materijal se prečišćava pomoću MPLC (20 x 150 mm, silika gela, 0-7.5% metanola u CH₂Cl₂, linearni gradijent preko 500 ml). Otopina ovog materijala u 5 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ se miješa 1/2 sata i zatim se koncentrira i destilira dušično iz toluola, pri čemu se dobiva 11.2 mg naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.25-1.41 (m, 6H), 1.45-1.68 (m, 3H), 1.76 (dt, 12, 4 Hz, 1/2H), 1.89 (dt, 12.4 Hz, 1/2H), 2.1 (m, 2H), 2.9 (m, 3H), 3.07 (dd, 13, 4 Hz, 1H), 3.16-3.35 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 4.0 (t, 13 Hz, 1H), 4.48-4.59 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.77 (d, 8 Hz, 1/2H), 7.06-7.2 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 4.5H).

FAB-MS izračunato za C₂₈H₃₈N₄O₃ 478; nađeno 479.9 (M+H).

Primjer 59

N-1(R)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar /1(R)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-il)-karbonil/-3-cikloheksilpropil/karbaminske kiseline

Otopina od 701 mg intermedijara dobivenih iz Primjera 4, Stupanj A u 10 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ miješa se 1 sat, zatim se odvoji i destilira dušično iz toluola. Ovaj ostatak i 673 mg intermedijara dobivenog iz Primjera 38, Stupanj A je upotrebjeno u postupku kuplovanja opisanom u Primjeru 20, Stupanj A, pri čemu se dobiva 514 mg (46%) naslovnog spoja.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): .75-.98 (m, 2H), 1.05-1.3 (m, 6H), 1.4 (s, 4H), 1.44 (s, 5H), 1.5-1.78 (m, 8H), 1.8-2.13 (m, 3H), 2.16-2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 3.2 (dd, 22, 12 Hz, 1H), 4.03 (široko d, 12 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.73 (široko d, 12 Hz, 1H), 5.42 (široko d, 6 Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.63 (t, 7 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H). FAB-MS izračunato za C₂₈H₄₀N₂O₄ 468; nađeno 469.6 (M+H).

Stupanj B:

N-(R)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj (277 mg, 99.9%) se dobiva iz 274 mg intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj A prema postupku opisanom u Primjeru 55, Stupanj B sa tim izuzetkom što se upotrebljava 1:1 smjesa TFA/CH₂Cl₂ umjesto 1:1 smjese metanola/koncentrirane HCl (vod.) da bi se uklonila t-butiloksikarbonilna grupa.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.0 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.44 (s, 1H), 1.6-2.15 (m, 15H), 2.3 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.9 (m, 1H), 4.19 (d, 13 Hz, 1H), 4.69 (d, 13 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.67 (d, 7 Hz, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H).

FAB-MS izračunato za C₂₇H₃₉N₃O₃ 453; nađeno 454.5 (M+H).

Primjer 60

N-1(R)-/(2,3-dihidro-3(R,S)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Natrijev borhidrid (14.5 mg) se dodaje na sobnoj temperaturi u otopinu od 110.5 mg spoja dobivenog u Primjeru 59, Stupanj B u 2 ml metanola. Poslije 3 sata, otopina se koncentrira i materijal se prečišćava pomoću "fleš" kromatografije

(silika gel, metanol, NH_4OH (vod.), CH_2Cl_2), pri čemu se dobiva 44.7 mg intermedijara. Otopina ovog materijala u 1 ml CH_2Cl_2 na 0°C se tretira sa 7.6 μl TFA, i zatim se koncentrira, pri čemu se dobiva 45 mg (41%) naslovnog spoja.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): .92 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.6-1.99 (m, 15H), 2.14 (dt, 12, 4 Hz, 1/2H), 2.6 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.38 (dd, 10, 12 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.24 (t, 6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.38 (m, 1H). FAB-MS izračunato za $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ 455; nađeno 456.5 (M+H).

Primjer 61

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]karbonil/-2-/(1-metiletiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]karbonil/-2-/(1-metiletiltio)etil/karbaminske kiseline

U otopinu od 2 g d-cisteina u 200 ml 3:1 THF/vode, dodaje se 2.73 g t-butildikarbonata i 2.9 g NaHCO_3 . Poslije miješanja preko noći, odvoji se THF, smjesa se zakiseli sa 1N NaHSO_4 (vod.), i zatim se ekstrahira sa 250 ml etil acetata. Organska faza se suši preko MgSO_4 , filtrira se i koncentrira se. Ovaj ostatak (417 mg) se otapa u 5 ml THF i tretira se sa 133 mg 60%-tnc suspenzije NaH u ulju. Dodaju se izopropil jodid (151 μl) i 2 ml DMF i otopina se miješa 48 sati. Otopina se izručuje u 150 ml etra i zatim se pere 5 puta sa vodom. Organska faza se suši preko MgSO_4 , filtrira se i koncentrira. Prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, etil acetat/heksani/octena kiselina = 1/1/0.02), dobiva se 235 mg (60%) željenog intermedijara. Cjelokupan ovaj materijal je podvrgnut postupku opisanom u Primjeru 20, Stupanj A, pri čemu se dobiva 172 mg (44%) naslovnog spoja.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.2-1.35 (m, 6H), 1.44 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.55-2.0 (m, 5H), 2.11 (t, 7 Hz, 2H), 2.75-3.0 (m, 5H), 3.33 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H). FAB-MS izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 432; nađeno 433 (M+H).

Stupanj B:

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]karbonil/-2-/(1-metiletiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj je dobiven iz 172 mg intermedijara dobivenog u Stupnju A i 121 mg BOC- α -metilalanina prema postupku opisanom u Primjeru 55, Stupanj B, sa tim izuzetkom, što je upotrebjeno 2 ml 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 umjesto metanola/HCl (vod) da bi se uklonila t-butiloksikarbonilna grupa. Ovo je dalo 12.4 mg naslovnog spoja.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.25 (m, 6H), 1.6 (s, 8H), 1.66-2.0 (m, 2H), 2.14 (q, 8 Hz, 2H), 2.78-3.05 (m, 6H), 3.38 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.05 (t, 7 Hz, 1H), 7.05-7.2 (m, 4H). FAB-MS izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 417; nađeno 418.3 (M+H).

Primjer 62

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]karbonil/-2-/(etiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]karbonil/-2-/(etiltio)etil/karbaminske kiseline

Naslovni spoj je dobiven iz d-cisteina prema postupku danom u Primjeru 61, Stupanj A, sa tim izuzetkom što je upotrebljen jodetan umjesto 2-jodpropana.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , 1:1 smjesa konformera): 1.2-1.35 (m, 6H), 1.44 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.5-1.95 (m, 4H), 2.11 (t, 7 Hz, 2H), 2.61 (t, 7 Hz, 1H), 2.7-3.0 (m, 5H), 3.33 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.06-7.26 (m, 4H). FAB-MS izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 418; nađeno 419.2 (M+H).

Stupanj B:

N-1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(etiltio)etil/-2-amino-2-metil-propanamid trifluoracetat

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u ovom Primjeru, Stupanj A i 95 mg BOC- α -metilalanina prema postupku opisanom u Primjeru 55, Stupanj B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 1.26 (m, 6H), 1.5-1.95 (m, 10H), 2.14 (q, 7 Hz, 2H), 2.75-3.05 (m, 5H), 3.38 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.07 (t, 6 Hz, 1H), 7.05-7.2 (m, 4H). FAB-MS izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 403; nađeno 403.1 (M+H).

Primjer 63

Dobivanje N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

Smjesa komercijalnog N-t-Boc-O-benzil-D-serina (160 mg; 0.54 mmola), 1,3-dicikloheksilkarbodiimida (118 mg; 0.57 mmola), 1-hidroksibenzotriazola (77 mg; 0.57 mmola), trietilamina (80 μl ; 58 mg; 0.58 mmola), 2,3-dihidrospiro (1H-inden-1,4'-piperidin) hidroklorida (Primjer 1, Stupanj A; 128 mg; 0.57 mmola) i 3 ml kloroforma miješa se preko noći pod atmosferom dušika. Poslije filtracije, cjelokupna reakcijska smjesa se nanese na četiri 20 x 20 cm x 1,000 μ silika gel GF ploče i razvija se sa 2:3 heksanom : etil acetatom. Poslije izoliranja željene trake, ekstrakcijom sa etil acetatom, dobiva se 224 mg (89%) naslovnog spoja. Izračunato za $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: Mol.tež.= 464.6; nađeno m/e = (m+1) 465.6.

Stupanj B:

1'-/2-(R)-amino-1-okso-3-(fenilmetiloksi)/-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Spoj iz Stupnja A gore (203 mg; 0.44 mmola) otopi se u oko 1 ml trifluoroctene kiseline. Poslije stajanja oko 30 minuta, reakcijska smjesa se koncentrira pod smanjenim pritiskom do ulja, i raspodjeljuje se između kloroforma i 1 M K_2HPO_4 , podešavajući pH iznad devet prema potrebi sa razblaženim NaOH. Smjesa se ekstrahira tri puta sa kloroformom, spojeni ekstrakti se suše sa MgSO_4 , i filtriraju. Uparavanjem otapala pod smanjenim pritiskom dobiva se naslovni spoj kao 180 mg prozračne gume koja je pogodna za slijedeću reakciju. Izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: Mol. tež. = 364.5; nađeno m/e = (m+1) 365.1.

Stupanj C:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)-etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

Otopina od 230 mg spoja iz Stupnja B gore (0.63 mmola), 363 mg BOP (0.82 mmola), 141 mg N-t-Boc- α -metilalanina (0.69 mmola), i 181 μl trietilamina (131 mg; 1.30 mmola) u 2 ml metilen klorida miješa se oko tri sata. Zatim se razblažuje sa 7 ml heksana i 14 ml etil acetata, pere se dva puta sa 5% otopinom limunske kiseline, tada dva puta sa 5% otopinom NaHCO_3 i suši se preko MgSO_4 . Spojene vodene otopine od pranja ekstrahiraju se tri puta sa kloroformom, spojeni ekstrakti se peru jednom sa 5% otopinom NaHCO_3 i poslije sušenja sa MgSO_4 , dodaju se u originalni organski sloj. Poslije filtracije, uparavanja otapala pod smanjenim pritiskom dobiva se 383 mg sirovog proizvoda, koji se prečišćava pomoću preparativne TLC na tri 20 x 20 cm x 1,000 μ GF ploče, razvija se sa 2:3 heksanom: etil acetatom. Proizvod se javlja kao široka difuzna traka oko R_f 0.7. Ekstrakcijom izolirane trake sa etil acetatom dobiva se naslovni spoj 304 mg. Izračunato za $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$: Mol. tež. = 549.7; nađeno m/e = (m+1) 550.8.

Stupanj D:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetil-oksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Otopina od 585 mg spoja iz Stupnja C gore u oko 3 ml trifluoroctene kiseline se ostavi da stoji 30 minuta, zatim se koncentrira na aspiratoru do gustog ulja. Zatim se obrađuje kao u Stupnju B, pri čemu se dobiva 401 mg naslovnog spoja kao gusta smola. Izračunato za $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$: Mol. tež. = 449.6; nađeno m/e (m+1) 450.4 PMR u δ iz TMS; CDCl_3 : 8.2-8.35 (m), 7.28-7.38 (širok s), 7.28-2.04 (m), (69) 6.86-6.7 (m), 5.05-5.24 (m), 4.7-4.44 (m), 4.55 (s), 4.02

(širok t, J=15 Hz), 3.74-3.58 (m), 3.17 (širok kvart, J = 15 Hz), 3.0-2.7 (m), 2.14-1.96 (m), 1.96-1.66 (m), 1.66-1.45 (m), 1.45-1.29 (širok s).

Stupanj E:

N-/1(R)-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid
hidroklorid

Uzorak spoja iz stupnja D gore otopi se u oko 10-to strukoj octenoj kiselini, i tretira se sa 1-2 ekvivalenata koncentrirane HCl. Poslije liofilizacije, dobiva se naslovni materijal.

Primjer 64

Dobivanje N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiltio)etil/karbaminske
kiseline

Zamjenjujući sa N-t-Boc-S-benzil-D-serinom, N-t-Boc-O-benzil-D-cistein u Stupnju A, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj (8). Izračunato za $C_{28}H_{36}N_2O_3$: Mol. tež. = 480.7; nađeno m/e = (m+1) 481.6.

Stupanj B:

1'-/2(S)-amino-1-okso-3-(fenilmetiltio)/-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa 1,1-dimetiletil estrom /1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiltio)etil/karbaminske kiseline proizvod iz Primjera 63, Stupanj A, u Stupnju B, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{23}H_{28}N_2OS$: Mol. tež. = 380.6; nađeno m/e = (m+1) 381.1.

Stupanj C:

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiltio)-etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi) karbonil/
amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupanj B gore spoj iz Primjera 63, Stupanj B u Stupnju C, Primjer 63 dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{32}H_{43}N_3O_4S$: Mol. tež. = 565.8; nađeno m/e = (m+1) 566.9.

Stupanj D:

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiltio)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupanj C gore, spoja iz Primjera 63, Stupanj C u Stupnju D, Primjera 78, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{27}H_{35}N_3O_4S$: Mol.tež. = 465.7; nađeno m/e = (m+1) 466.6 PMR (u δ iz TMS; CD_3OD): 7.5-7.0 (m), 5.1-4.95 (m), 4.62 (širok s), 4.5 (širok d, J=14 Hz), 3.8 (širok d, J=8 Hz), 3.3-3.1 (m), 2.8-3.0 (m), 2.4-2.8 (m), 2.08-2.16 (t, J=8 Hz), 1.9-1.6 (širok m), 1.4-1.6 (širok m), 1.4-1.28 (širok s), 1.1-0.7 (veoma širok m).

Stupanj E:

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiltio)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid
hidroklorid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupnja D gore, spoj iz Primjera 63 Stupanj D u Stupnju E, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 65

Dobivanje N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetilsulfonil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Sirova TFA - sol dobijena u Stupnju D Primjera 64 (vide supra) NE raspodjeljuje se između CHCl_3 i 1 M K_2HPO_4 već se umjesto toga preuzima ponovno u TFA i tretira na 0°C sa 30% H_2O_2 u toku nekoliko sati, a zatim se koncentrira na aspiratoru do ulja. Poslije raspodjeljivanja između CHCl_3 i 1 M K_2HPO_4 , pH se podesi na oko 9, smjesa se ekstrahira sa CHCl_3 , ekstrakt se suši preko MgSO_4 i koncentrira se do ulja. Preparativna TLC upotrebljavajući $20 \times 20 \text{ cm} \times 1,000 \mu$, silika gela GF ploče, razvijanjem sa 0.5:5:95 konc. $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$, daje, zajedno sa još dva polarnija diastereoizomera sulfoksida, slobodnu bazu naslovnog spoja. Izračunato za $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: Mol. tež. = 497.7; nađeno $m/e = (m+1)$ 498.7 PMR (u δ iz TMS; CDCl_3): 8.38 (dd, $J=9, 16$), 7.52-7.46 (m), 7.41-7.30 (m), 7.23-7.04 (m), 5.6-5.36 (m), 4.6-4.32 (m), 3.98-3.78 (širok d, $J=14$), 3.6-3.3 (m), 3.3-3.0 (m), 3.0-2.7 (m), 2.2-1.98 (m), 1.9-1.65 (m), 1.65-1.4 (širok s). Zamjenjujući sa ovim materijalom, spoj iz Stupnja D, Primjer 63 u Stupnju E, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj.

Za polarnije sulfoksida N-1(S)-(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetilsulfinil)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid. Izračunato za $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: Mol. tež. = 481.7; nađeno $m/e = (M+1)$ 482.6 PMR (u δ iz TMS; CDCl_3): 8.48-8.3 (širok t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.4-7.3 (m), 7.25-7.15 (m), 7.15-7.02 (m), 5.46-5.3 (širok m), 4.6-4.4 (širok m) 4.4 (s), 4.14 (s), 4.08 (s), 4.04 (s), 3.97 (s), 4.05-3.8 (širok m), 3.3-3.05 (širok m), 3.0-2.96 (m), 2.82 (širok d, $J = 3 \text{ Hz}$), 2.76 (m), 2.12-1.98 (m), 1.9-1.68 (m), 1.6 (širok s), 1.52 (širok s), 1.42 (širok s).

Za manje polarne sulfoksida N-1(S)-(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenil-metilsulfinil)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid. Izračunato za $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: Mol. tež. = 481.7; nađeno $m/e = (M+1)$ 482.6. PMR (u δ iz TMS; CDCl_3): 8.48 (širok t, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.44-7.3 (m), 7.25-7.16 (m), 7.16-7.04 (m), 5.38-5.2 (m), 4.56 (širok d, $J=12 \text{ Hz}$), 4.21 (dd, $J = 6, 12 \text{ Hz}$), 4.09 (dd, $J=2, 12 \text{ Hz}$), 3.87 (širok d, $J=12 \text{ Hz}$), 3.3-3.1 (m), 3.1-3.0 (m), 2.97 (s), 2.93 (s), 2.89 (s), 2.86 (širok s), 2.26 (širok t, $J=6 \text{ Hz}$), 1.79 (širok dt, $J=3.12 \text{ Hz}$), 1.6 (širok s), 1.55 (širok s), 1.42 (širok s).

Primjer 66

Dobivanje N-1(R)-(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester N-1(R)-(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

Zamjenjujući sa 2,3-dihidro-3-oksospiro(1H-inden-1,4'-piperidin) trifluoracetatom (Primjer 4, Stupanj B), 2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin) hidroklorid u Stupnju A, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: Mol. tež. = 478,6; nađeno $m/e = (m+1)$ 479.7.

Stupanj B:

1'-/2(R)-amino-1-okso-3-(fenilmetiloksi)/-propil/-2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa spojem iz stupnja A gore, proizvod iz Primjera 63, Stupanj B, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: Mol. tež. = 378.5; nađeno $m/e = (m+1)$ 379.1.

Stupanj C:

N-1(R)-(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil 2-/1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupnja B gore, proizvod iz Primjera 63, Stupanj B u Stupnju C, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$: Mol. tež. = 563.7; nađeno $m/e = (m + 1)$ 564.8.

Stupanj D:

N-1(R)-(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-fenilmetiloksietil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupnja C gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj C u Stupnju D, primjera 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: Mol. tež. = 463.6; nađeno $m/e = (m+1)$ 464.6 PMR (u δ iz TMS; CDCl_3): 8.31 (dd, $J=8, 18 \text{ Hz}$), 7.76-7.56 (m), 7.56-7.24 (m), 6.93 (d, $J=8 \text{ Hz}$), 5.24-5.06 (m), 4.77 (širok d, $J=12 \text{ Hz}$), 4.62-4.4 (m), 4.14 (široko dd, $J=12, 23 \text{ Hz}$), 3.78-3.55 (m), 3.09 (široki kvintet, $J=10 \text{ Hz}$), 2.86-2.5 (m), 2.60 (širok s), 2.1-1.64 (m), 1.72 (široko s), 1.64-1.22 (m), 1.36 (široko, s).

Stupanj E:

N-1(R)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Uzorak proizvoda iz Stupnja D gore otapa se u oko 10-to strukoj octenoj kiselini, i tretira se sa 1-2 ekvivalenata koncentrirane HCl. Poslije liofilizacije dobiva se naslovni materijal.

Primjer 67

Dobivanje N-1-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-feniloksopropil/-2-amino-2-metilpropanamida

Stupanj A:

N-Boc-O-fenil(R,S)-homoserin (24)

Smjesa O-fenil-(R,S)-homoserina (a. W. coulter, J. B. Lombardini, Paul Talalay, Mol. Pharmacology. 10. 305 (1974)), 0.9 g (4.5 mmola), 6.3 g t-butil anhidrida ugljene kiseline (29 mmola), 1.6 g NaHCO₃ (19 mmola), 25 ml vode i 75 ml THF miješa se dva dana, koncentrira se do paste na pritisku aspiratora, i raspodjeljuje se između heksana i vode, podcšavajući na pH 9 sa razblažnom otopinom NaOH. Smjesa se ekstrahira pet puta sa heksanom podesi se na pH 4 sa smjesom KH₂PO₄ i 2.5 N HCl, i ekstrahira se nekoliko puta sa etrom. Poslije sušenja preko MgSO₄, spojeni etarski ekstrakti se koncentriraju pod smanjenim pritiskom, pri čemu se dobiva sirovi naslovni spoj, koji se upotrebljava direktno u slijedećem stupnju. Izračunato za C₂₈H₃₆N₂O₄: Mol. tež = 464.6; nađeno m/e = (m+1) 465.6.

Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar N-1-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-fenoksipropil/karbaminske kiseline

Zamjenjujući sa spojem iz Stupnja A gore, N-t-BOC-O-benzil-D-serin u Stupnju A, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₂₈H₃₅N₂O₄: Mol. tež. = 464.6; nađeno m/e = (m+1) 465.6.

Stupanj C:

1'-/2-amino-1-okso-4-fenoksibutil/-2,3-dihidrospiro/-1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa spojem iz Stupnja B gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj A u Stupnju B, primjera 78, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₂₃H₂₈N₂O₂: Mol. tež = 364.5; nađeno m/e = (m+1) 365.2.

Stupanj D:

N-1-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-fenoksipropil/-2-/1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupanj C gore, proizvod iz Primjera 63, Stupanj B u Stupnju C, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₃₂H₄₃N₃O₅: Mol. tež. = 549.7; nađeno m/e = (m+1) 550.9.

Stupanj E:

N-1-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-fenoksipropil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa spojem iz Stupnja D gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj C u Stupnju D, Primjera 63, dobiva se naslovni spoj. PMR (u iz TMS; CDCl₃): 8.36 (dd, J=8.20 Hz), 7.32-7.1 (m), 7.0-6.82 (m), 6.78 (d, J=7 Hz), 5.28-5.08 (kvin, J=8Hz), 4.61 (širok d, J=12 Hz), 4.2-3.9 (m), 3.36-3.16 (širok kvartet, J=8 Hz), 3.0-2.78 (m), 2.2-2.2 (m), 2.2-1.97 (m), 1.97-1.6 (m), 1.56 (širok s), 1.35 (široki s).

Stupanj F:

N-1-(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-fenoksipropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Uzorak proizvoda iz Stupnja D gore, otopi se u oko 10-to strukoj količini octene kiseline, i tretira se sa 1-2 ekvivalenata konc. HCl. Poslije liofilizacije se dobiva naslovni materijal. Izračunato za $C_{27}H_{35}N_3O_3 \cdot HCl$: Mol. tež.: = 449.6 + HCl; nađeno m/e = (m+1) 450.5.

5 Primjer 68

Dobivanje N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-(2-(R)-hidroksipropil(-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

10 Stupanj A:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-(2-(R)-(2-(tetrahidropiranoloksi) propil)amino-2-metilpropanamid

- 15 U 260 mg (1.5 mmola) metil O-2-tetrahidropiranol(R)-laktata, dobivenog postupkom J.B. Martin-a i E.S. Lutton-a, J. Am. Oil Chemists' Soc. 42. 529 (1965), u 5 ml etra dodaje se pod atmosferom dušika, na -78°C, uz snažno miješanje, u toku oko jednog minuta, 1.0 ml 1.0 M DIBAL (u heksanu). Bistra otopina se drži na -78°C jedan sat, a zatim se prebacuje špricom u 10 ml 1 M KH_2PO_4 , uz snažno miješanje pod atmosferom dušika na 0°C. Želatinozna vodena faza se ekstrahira nekoliko puta sa etrom (centrifugiranjem da bi se pomoglo razdvajanje faza), ekstrakti se suše preko
- 20 $MgSO_4$, i etar se uklanja pod smanjenim pritiskom. Sirovi aldehid se zatim spaja sa 75 mg N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamida (0.17 mmola), 73 mg anhidriranog natrijevog acetata (0.89 mmola), 0.5 ml MeOH, i miješa se pod atmosferom dušika tri sata. Poslije dodavanja 70 mg čvrstog natrijevog cijanoborhidrida (1.1 mmola), miješanje se nastavlja u toku noći. Smjesa se tada koncentrira, pod atmosferom dušika do paste i ostatak se raspodjeljuje između kloroforma i vode, ekstrahira se nekoliko
- 25 puta sa kloroformom, i ekstrakti se suše sa $MgSO_4$, i otapalo se uklanja pod strujom dušika. Preparativna TLC na jednoj 20x20 cm x 100μ. silika gel GF ploči sa etil acetatom daje 50 mg naslovnog spoja. Izračunato za $C_{35}H_{49}N_3O_5$: Mol. tež. = 591.8; nađeno m/e = (m+1) 592.7.

Stupanj B:

- 30 N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-(2-(R)-hidroksipropil)amino-2-metilpropanamid

- U 50 mg spoja iz Stupnja A gore u 1.0 ml MeOH dodaje se ukapavanjem, uz miješanje, 1.0 ml 9 N HCl, i bistra otopina se ostavi da stoji preko noći. Otopina se koncentrira do suha, i raspodjeljuje se između kloroforma i 1 M K_2HPO_4 , podešavajući pH na oko 9 sa 2.5 M NaOH. Smjesa se ekstrahira nekoliko puta sa kloroformom, ekstrakti se suše sa $MgSO_4$ i uparavaju se do suha. Preparativna TLC na jednoj 20x20 cm x 250 μ silika gel GF ploči sa etil acetatom daje 20 mg naslovnog spoja.
- 40 Izračunato za $C_{30}H_{41}N_3O_4$: Mol. tež. = 507.7; nađeno m/e = (m+1) 508.9 PMR (u δ, iz TMS; $CDCl_3$) 8.24 (d, J=8 Hz), 7.4-7.3 (m), 7.25-7.1 (m), 6.77 (d, J=6 Hz), 5.21 (širok kvar, J=8 Hz), 4.65-4.5 (m), 4.1-3.85 (m), 3.67 (t, J=6 Hz), 3.21 (kvint, J= 12 Hz), 2.91 (t, J=8 Hz), 2.85-2.75 (m), 2.75-2.59 (m), 2.53 (d, J=6 Hz), 2.48 (d, J=6 Hz), 2.15-1.9 (m), 1.9-1.5 (m), 1.35 (širok s), 1.18 (d, J=7 Hz).

45 Stupanj C:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-(2-(R)-hidroksipropil)amino-2-metilpropanamid hidroklorid

- 50 U otopinu od 20 mg N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)-etil/-2-(2-(R)-hidroksipropil)amino-2-metilpropanamida (0.04 mmola) u 1 ml HOAc dodaje se 0.01 ml konc. HCl (0.12 mmola), i otopina se liofilizira preko noći, pri čemu se dobiva naslovni spoj. Izračunato za $C_{30}H_{41}M_3O_4 + HCl$: Mol. tež. = 507.7+HCl; nađeno m/e = (m+1) 509.4.

55 Primjer 69

Dobivanje N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-3-(2-(R)-hidroksipropil)amino-3-metilbutanamid hidroklorid

60 Stupanj A:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-3-//1,1-dimetiletiloksi) karbonil/-amino/-3-metilbutanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj C, sa N-t-Boc-β, β-dimetil-β-alaninom, N-t-Boc-α-metilalanin, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₃₃H₄₅N₃O₅: Mol. tež. = 563.7; nađeno m/e = (m+1) 564.9.

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-3-amino-3-metilbutanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj D, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja A gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj C, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₂₈H₃₇N₃O₃: Mol. tež. = 463.6; nađeno m/e = (m+1) 464.7.

Stupanj C:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-3-(2-(R)-(2-tetrahidropiranoloksi)propil)amino-metilpropanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 68, Stupanj A, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja B gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj D, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₃₆H₅₁N₃O₅: Mol. tež. = 605.8; nađeno m/c = (m+1) 606.6.

Stupanj D:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-3-(2(R)-hidroksipropil)amino-3-metilbutanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 68, Stupanj B, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja C gore, spoj iz Primjera 68, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₃₁H₄₃N₃O₄: Mol. tež. = 521.7; nađeno m/e = (m+1) 522.8 PMR (u δ iz TMS: CDCl₃): 9.44 (širok t, J=8 Hz), 7.22 (širok s), 7.24-7.08 (širok m), 5.32-5.18 (m), 4.7-4.1 (m), 4.54 (širok s), 4.1-3.05 (širok m), 4.6-4.8 (m), 3.18 (širok kvart, J=12 Hz), 2.98-2.86 (m), 2.81 (širok s), 2.75 (širok s), 2.58-2.46 (m), 2.42 (d, J=12 Hz), 2.32 (d, J=8 Hz), 2.25 (d, J=12 Hz), 2.15-1.95 (m), 1.85-1.4 (m), 1.3-1.1 (m).

Stupanj E:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-3-(2(R)-hidroksipropil)amino-3-metilpropanamid hidroklorid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 68, Stupanj C, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupanj D gore, spoj iz Primjera 68, Stupanj B, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 70

Dobivanje N-/1(R)-(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksikarbonil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksikarbonil)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj A do Stupnja C, ali zamjenjujući sa α-benzil estrom N-BOC-D-glutaminske kiseline N-BOC-O-benzil-D-serin u Stupnju A, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₃₃H₄₃N₃O₆: Mol. tež. = 577.7; nađeno m/e = (m+1) 578.

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksikarbonil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj D, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja A gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj C dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{28}H_{35}N_3O_4$: 477.6; izračunato $m/e = (m+1)$, 478.7 PMR (u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.4 (dd, $J=8.6$ Hz), 7.25-7.1 (m), 7.1-7.02 (m), 5.35-5.2 (m), 5.2-5.1 (m), 4.57 (širok d, $J=12$ Hz), 4.05 (širok d, $J=12$ Hz), 3.23 (dd, $J=20.12$ Hz), 3.0-2.8 (m), (dt, $J=16.5$ Hz), 2.08 (t, $J=6$ Hz), 1.9-1.5 (m), 1.35 (širok s).

Stupanj C:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksikarbonil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj E, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja B gore, spoj iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 71

Dobivanje N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fenilmetiloksifenil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fenilmetiloksifenil)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj A do Stupnja C, ali zamjenjujući sa N-BOC-O-fenil-D-tirozinom, N-BOC-O-benzil-D-serin, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{38}H_{47}N_3O_5$: Mol. tež. = 625.8; nađeno $m/e = (m+1)$ 626.5.

Stupanj B:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fenilmetiloksifenil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj D, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja A gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj C, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{33}H_{39}N_3O_3$: Mol. tež. = 525.7; nađeno $m/e = (m+1)$ 526.9 PMR (u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.23 (t, $J=8$ Hz), 7.45-7.3 (M), 7.3-7.0 (m), 7.0-6.85 (m), 5.2-5.08 (m), 5.02-5.0 (m), 4.98 (širok d, $J=12$ Hz), 3.79 (širok t, $J=12$ Hz), 3.2-2.6 (m), 2.05-1.9 (m), 1.8-1.65 (širok m), 1.6-1.4 (m), 1.34 (s), 1.32 (s), 1.29 (s), 0.8 (dt, $J=13.5$ Hz).

Stupanj C:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-fenilmetiloksifenil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj E, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja B gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj D, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 72

Dobivanje N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-hidroksifenil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-hidroksifenil)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Otopina od 104 mg N-1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-benziloksifenil)etil/-2-//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamida u 1 ml MeOH se snažno miješa 18 sati sa 9 mg 20% Pd (OH)₂ na ugljenu u atmosferi vodika. Poslije uklanjanja katalizatora i isparavanja otapala, dobiva se sirovi naslovni spoj, koji je dovoljno čist za dalju reakciju. Izračunato za $C_{31}H_{41}N_3O_5$: Mol. tež. = 535.7; nađeno $m/e = (m+1)$ 536.

Stupanj B:

N-1(R)/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(4'-hidroksifenil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 63, Stupanj D, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja A gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj C, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{26}H_{33}N_3O_3$: Mol. tež. = 435.6; Nađeno n/e = (m+1) 436.4 PMR (u δ iz TMS; $CDCl_3$) : 8.22 (t, J=8 Hz), 7.25-7.15 (m), 7.1 (d, J=9 Hz), 7.01 (d, J=9 Hz), 6.77 (d, J=9 Hz), 6.72 (d, J=9 Hz), 5.14 (dd, J=16.10 Hz), 4.55 (širok d, J=12 Hz), 3.95 (širok d, J=12 Hz), 3.15 (t, J=10 Hz), 3.02-2.7 (m), 2.1-1.9 (m), 1.77 (dt, J=13.5 Hz), 1.6-1.45 (m), 1.34 (s), 1.30 (s), 1.28 (s), 1.05 (dt, J=12.4).

Stupanj C:

N-1(R)/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil-2-(4'-hidroksifenil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Radeći prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj E, ali zamjenjujući sa spojem iz Stupnja B gore, spoj iz Primjera 63, Stupanj D, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 73

N-1(R)/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

(2R)-2-amino-5-fenil-valerijanska kiselina

U otopinu N-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-(2S, 3R)-(+)-6-okso-2,3-difenil-4-morfolin-karboksilata, (1.0 g, 2.8 mmola) i cinamil bromida (2.78 g, 14 mmola) u suhom THF (70 ml), koji se miješa, dodaje se ukapavanjem na -78°C natrij heksametilidisilazid (5.6 ml; 1.0 M otopina u heksanu). Reakcijska smjesa se miješa 30 minuta, i zatim se izruči u etil acetat (150 ml) i pere se sa slanom otopinom, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira i uparava. Sirovi proizvod se pere prvo sa toplim heksanom i zatim sa smjesom etra: heksana (1:1). Čvrst materijal je bio željeni proizvod. Otopina ovog intermedijara (1.0 g 2.1 mmola) u CH_2Cl_2 (2 ml) i TFA (2 ml) se miješa na sobnoj temperaturi 1 sat. Otapala se uklanjaju pod smanjenim pritiskom i ostatak se otapa u zasićenoj vodenoj otopini natrijevog bikarbonata i ekstrahira se sa $CHCl_3$. Organski sloj se pere sa slanom otopinom, suši se preko kalijevog karbonata, filtrira i uparava, pri čemu se dobiva pjena, kao pjena, koji se upotrebljava bez prečišćavanja. Približno 0.6 g (1.62 mmola) ovog materijala otapa se u 40 ml (2:1) EtOH:THF i hidrogenizira se 24 sata upotrebljavajući $PdCl_2/C$. Katalizator se profiltrira kroz sloj celita i otapalo se uparava, pri čemu se dobiva naslovni spoj kao bezbojna čvrsta supstanca.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.2 (m, 5H), 3.77 (t, 1H), 2.6 (t, 2H), 1.9 (m, 4H).

Stupanj B:

(2R)-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-5-fenil-valerijanska kiselina

Dobivena je iz intermedijara iz Stupnja A koristeći BOCON postupak kao što je opisan u Primjeru 77, Stupanj B.

Sirovi proizvod se prečišćuje pomoću preparativne TLC upotrebljavajući 10% MeOH u CH_2Cl_2 .

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (m, 5H), 5.1 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.4 (s, 9H).

Stupanj C:

N-1(R)/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid hidroklorid

U otopinu od 85 mg (0.29 mmola) intermedijara iz Stupnja B u 5 ml kloroforma, dodaje se 77 mg (0.35 mmola) (2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida, 0.15 ml (0.70 mmola) N-metil morfolina, 55 mg (0.42 mmola) HOBT, i 84 mg (0.42 mmola) EDC i miješa se na sobnoj temperaturi 16 sati. Reakcijska smjesa se razblažuje sa etrom (10 ml) i pere se sa 10 ml 10% vodene otopine limunske kiseline, sa 10 ml zasićene otopine natrijevog bikarbonata, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira, i koncentrira, pri čemu se dobiva žuti uljani proizvod.

U otopinu gornjeg uljanog proizvoda u 3 ml diklormetana dodaje se trifluorocтена kiselina (3 ml) i miješa se na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakcijska smjesa se koncentrira, zaalkalira se sa 10 ml 5% vodene otopine natrijevog karbonata i ekstrahira se sa diklormetanom (3x5 ml). Spojene organske otopine se suše preko anhidriranog karbonata, filtriraju se i koncentriraju, pri čemu se dobiva proizvod kao mrko ulje. U otopinu ovog materijala u 5 ml kloroforma dodaje se 80 mg (0.35 mmola) 2-(terc-butoksikarbonil)amino-2-metil-propionske kiseline, 55 mg (0.42 mmola) HOBT, i 84 mg (0.42 mmola) EDC i miješa se na sobnoj temperaturi 4 sata. Reakcijska smjesa se razblažuje sa etrom (10 ml) i pere se sa 10 ml 10% vodene otopine limunske kiseline, sa 10 ml zasićene otopine natrijevog bikarbonata, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira, pri čemu se dobiva žuti uljani proizvod.

"Fleš" kromatografija (10 g SiO₂; CH₂Cl₂ - aceton 98:2) daje 79 mg proizvoda kao bezbojno ulje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.00 (m, 9H), 6.98 (m, 1H), 5.00 (širok s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.55 (širok d, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.85-2.55 (m, 4H), 2.10 (t, 2H), 1.90-1.65 (m, 6H), 1.52 (s, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.40 (s, 9H).

Stupanj D:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

U 79 mg intermedijara iz Stupnja C u 4 ml dioksana dodaje se 1.0 ml 4 M klorovodične kiseline u dioksanu i miješa se na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakcijska smjesa se uparava do suha, pri čemu se dobiva 64 mg naslovnog spoja kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.30-7.10 (m, 9H), 7.08 (m, 1H), 4.88 (ddd, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.68-3.60 (širok d, 1H), 3.52-3.45 (širok d, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.85-2.75 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.85 (dt, 1H), 1.70 (dt, 1H), 1.65 (s, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.55 (dt, 1H), 1.48 (dt, 1H).

Primjer 74

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-3-okso-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-3-okso-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

Naslovni spoj je dobiven koristeći postupak opisan u Primjeru 73, Stupanj C, ali je spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(2H)-on upotrebljen umjesto 2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidina/.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.75 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.30-7.05 (m, 5H), 5.00 (širok s, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.70 (širok d, 1H), 3.93 (širok t, 1H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.90-1.55 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-3-okso-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

U proizvod dobiven u stupnju A u 2 ml diklormetana dodaje se 2 ml trifluorocтene kiseline i miješa se na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakcijska smjesa se koncentrira pod smanjenim pritiskom, pri čemu se dobiva naslovni spoj kao bezbojna čvrsta supstanca.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.78 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.30-7.05 (m, 5H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.70 (širok d, 1H), 3.93 (širok t, 1H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.90-1.55 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

Primjer 75

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid

U otopinu od 74 mg N-/1(R)-/(2,3-dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenil-butyl/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetata (koji je dobiven kao što je opisano u Primjeru 74) u 10 ml metanola na 0°C dodaje se 37 mg natrijevog borhidrida i miješa se 1 sat. Reakcija se izruči u 5 ml zasićene vodene otopine natrijevog bikarbonata i ekstrahira se sa kloroformom (3 x 10 ml). Spojeni organski ekstrakti se peru sa slanom otopinom (5 ml), suše se preko anhidriranog kalijevog karbonata, filtriraju i koncentriraju, pri čemu se dobiva bezbojna pjena.

Ovaj materijal je smjesa diastereoizomera. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.25 (dd, 1H), 7.40 (širok t, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.00 (t, 1H), 5.23 (dt, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.55 (širok t, 1H), 3.80 (širok t, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.75 (dt, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.95 (ddd, 1H), 1.95-1.50 (m, 6H), 1.45 (širok d, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

Primjer 76

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-1-metil-indol-3-il/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid hidroklorid

U 0.506 g (1.60 mmola) (2RS)-NtBOC-1-metil-triptofana u 15 ml kloroforma, dodaje se 0.35 g (1.58 mmola) 2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida, 1.30 ml (3.20 mmola) N-metil morfolina, 0.241 g (1.58 mmola) HOBT i 0.48 g (2.40 mmola) EDC i miješa se na sobnoj temperaturi 16 sati. Reakcijska smjesa se razblažuje sa 15 ml etra pere se sa 15 ml 10% vodene otopine limunske kiseline, 15 ml zasićene otopine natrijevog bikarbonata, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira se i koncentrira, pri čemu se dobiva sirovi materijal, kao svjetlo žuto ulje koje se upotrebljava bez prečišćavanja. U ovaj materijal u 5 ml metanola, dodaje se 5 ml koncentrirane HCl i miješa se na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska smjesa se koncentrira i destilira dušična sa toluolom (2 x 10 ml). Ovaj ostatak se upotrebljava bez prečišćavanja.

U 0.23 g (0.58 mmola) gornje HCl soli u 10 ml CHCl₃ dodaje se 0.16 g (0.69 mmola) N-tBOC α-metil alanina, 97 μl trietilamina, 89 mg (0.58 mmola) HOBT, i 0.14 g (0.69 mmola) EDC i miješa se na sobnoj temperaturi 16 sati. Reakcijska smjesa se razblažuje sa 15 ml etra, pere se sa 15 ml 10% vodene otopine limunske kiseline, 15 ml zasićene otopine natrijevog bikarbonata, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira se, i koncentrira se, pri čemu se dobiva sirovi materijal kao svjetlo žuto ulje. "Fleš" kromatografija (10 g SiO₂; heksan - etil acetat 1:1) daje 0.193 g željenog proizvoda kao bezbojno ulje. U otopinu ovog materijala u 3.0 ml etanola dodaje se 0.10 g 10% Pd/C i hidrogizira se sa H₂ balonom preko noći: Katalizator se profiltrira kroz sloj celita i filtrat se koncentrira, pri čemu se dobiva 0.176 g spoja kao ružičaste čvrste supstance.

Spoj egzistira kao 3:2 smjesa konformera. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.30 (t, 1H), 7.75 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.30-6.90 (m, 7H), 6.60 (širok d, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.00 (širok s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.20 (širok t, 2H), 2.90 (t, 2/3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.65 (t, 1H), 2.50 (t, 1/3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (dt, 2/3H), 0.95 (d, 1/3H), 0.34 (dt, 1/3H).

Stupanj B:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1-metil-indol-3-il)/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

U 0.176 g intermedijara iz Stupnja A u 2 ml diklormetana, dodaje se 2.0 ml trifluoroctene kiseline i miješa se na sobnoj temperaturi 1 sat. Ostatak se zaalkalira sa 5 ml 10% vodene otopine natrijevog karbonata, i ekstrahira se sa kloroformom (3x5 ml). Spojeni organski ekstrakti se peru sa slanom otopinom (10 ml), suše se preko kalijevog karbonata i filtrira, i koncentrira, pri čemu se dobiva gusto ulje. Spoj egzistira kao 3:2 smjesa konformera.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.30 (t, 1H), 7.75 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.30-6.90 (m, 7H), 6.60 (širok d, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.00 (širok s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.20 (širok t, 2H), 2.90 (t, 2/3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.65 (t, 1H), 2.50 (t, 1/3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (dt, 2/3H), 0.95 (d, 1/3H), 0.34 (dt, 1/3H).

Primjer 77

N-/1(R)-/(2,3-dihidro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-(4-hidroksifenil)propil/-2-amino-2-metilpropanamid
hidroklorid

Stupanj A:

(2R)-4-(4-hidroksifenil)-2-amino-buterna kiselina hidrobromid

Otopina (2R)-2-/metoksikarbonil)amino/-4-(4-metoksifenil)-buterne kiseline (5.0 g, 18.7 mmola) u 5 ml 30% HBr u octenoj kiselini zagrijava se na 60°C preko noći.

Reakcijska smjesa se ohladi do sobne temperature i otapalo se uklanja pod smanjenim pritiskom, pri čemu se dobiva naslovni spoj kao narančasta čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.1 (d, J=8.44 Hz, 2H), 6.7 (d, J=8.49 Hz, 2H), 4.0 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.1 (m, 2H).

Stupanj B:

(2R)-4-(4-hidroksifenil)-2-(t-butoksikarbonil)-amino-buterna kiselina

U otopinu (2R)-4-(4-hidroksifenil)-2-amino-buterne kiseline hidrobromida (5.0 g, 18.18 mmola) i trietilamina (5.25 ml, 2 ekv.) u dioksanu (50 ml) i vodi (50 ml) koji se miješa na 0°C dodaje se otopina 2-(terc-butoksikarboniloksilamino)-2-fenilacetonnitrila (BOCON) (4.9 g) u dioksanu (10 ml). Reakcijska smjesa se ostavi da se zagrije do sobne temperature i miješa se pet sati kada postaje homogena. Reakcijska smjesa se razblažuje sa etil acetatom (EtOAc) i organske otopine se odvajaju. Vodeni sloj se zakišeljiva sa limunskom kiselinom (20%) i ekstrahira se sa EtOAc.

Spojeni organski ekstrakti se peru sa slanom otopinom, suše se preko magnezijevog sulfata, filtriraju se i uparavaju, pri čemu se dobiva željeni materijal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.0 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.7 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.1 (d, J=8.14 Hz, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.5 (s, 9H).

Stupanj C:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-(4-hidroksifenil)-propil/-2-/1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

U otopinu (2R)-4-(4-hidroksifenil)-2-(terc-butoksikarbonil)amino-buterne kiseline (1 g, 3.3 mmola) i 2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida (0.75 g), N-metil-morfolina (0.76 ml) i HOBT (0.5 g) u CHCl₃ (20 ml) dodaje se EDC (0.97 g) i miješa se na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se izruči u ledenu vodu i ekstrahira se sa kloroformom. Organska faza se pere sa slanom otopinom, suši se preko magnezij sulfata, filtrira i uparava. Ovaj materijal se prečišćuje na silika gelu upotrebljavajući 10% metanol u kloroformu. U otopinu gornjeg spoja u MeOH (1.0 ml) dodaje se koncentrirana klorovodična kiselina (0.5 ml) na sobnoj temperaturi i miješa se pod atmosferom dušika. Reakcijska smjesa se miješa 1.5 sati i zatim se uparava otapalo pod smanjenim pritiskom, pri čemu se dobiva proizvod kao žuta čvrsta supstanca. U otopinu ovog materijala (0.1 g, 0.29 mmola) i 2-(terc-butoksikarbonil)-amino-2-metil-propionske kiseline (0.072 g, 1.2 ekv.) i HOBT (0.048 g, 1.2 ekv.) u CHCl₃ (2 ml) dodaje se EDC (0.08 g, 1.5 ekv.) i miješa se preko noći. Reakcijska smjesa se izruči u vodenu otopinu natrijevog bikarbonata i ekstrahira se sa CHCl₃, pere se sa slanom otopinom, suši preko magnezijevog sulfata, filtrira i uparava. Sirovi proizvod se prečišćuje na silika gelu upotrebljavajući 5% MeOH u CHCl₃, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.2 (m, 6H), 6.8 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.2 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (s, 6H), 1.4 (s, 9H).

Stupanj D:

N-/1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/3-(4-hidroksifenil)propil/-2-amino-2-metilpropanamid

Otopina intermedijara iz Stupnja C u MeOH (1 ml) i koncentriranoj HCl (0.5 ml) miješa se na sobnoj temperaturi pod atmosferom dušika 1 sat. Uparavanjem reakcijske smjese dobiva se naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.2 (m, 6H), 6.8 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.2 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (s, 6H).

Primjer 78

N-1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-3-(4-metoksifenil)propil/-2-amino-2-metilpropanamid

Stupanj A:

N-1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-3-(4-metoksifenil)propil/-2-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino-2-metilpropanamid

U otopinu (2R)-2/(metoksikarbonil)amino/-4-(4-metoksifenil)buterne kiseline (2 g, 0.75 mmola), 2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida (0.16 g, 0.75 mmola), HOBT 0.12 g, 0.89 mmola), i N-metilmorfolina (0.16 ml, 1.5 mmola) u kloroformu dodaje se EDC (0.21 g, 1.5 ekv.) i miješa se na sobnoj temperaturi. Obrada i izoliranje su isti kao u Stupnju C, Primjera 77. Otopina sirovog proizvoda u 5 ml 30% HBr u octenoj kiselini, zagrijava se na 60°C 30 minuta. Reakcijska smjesa se ohladi do sobne temperature i otapalo se uklanja pod smanjenim pritiskom, pri čemu se dobiva naslovni spoj kao narančasta čvrsta supstanca. Otopina ovog materijala u kloroformu, tretira se sa 2-(t-butoksikarbonil)amino-2-metil-propionskom kiselinom, N-metil morfolinom, HOBT (0.048 g i EDC (0.08 g, 1.5 ekv.) i miješa se preko noći. Reakcijska smjesa se izruči u vodenu otopinu natrijevog bikarbonata i ekstrahira se sa CHCl₃, pere se sa slanom otopinom, suši preko magnezij sulfata, filtrira i uparava. Sirovi proizvod se prečišćuje na silika gelu upotrebljavajući 5% MeOH u CHCl₃, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.2 (m, 6H), 6.8 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.2 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (s, 6H), 1.4 (s, 9H).

Stupanj B:

N-1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-3-(4-metoksifenil)-propil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz intermedijara iz Stupnja A kao što je opisano u Primjeru 77, Stupanj D. Prečišćen je preparativnom TLC upotrebljavajući 5% MeOH u CHCl₃.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.2 (m, 6H), 6.8 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.2 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (s, 6H).

Primjer 79

N-1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-3-fenilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-3-fenilpropil/-2-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

U otopinu (2R)-2/(terc-butoksikarbonil)amino/-4-fenil-buterne kiseline (0.1 g, 0.37 mmola), 2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/hidroklorida (0.10 g, 0.45 mmola), N-metilmorfolina (0.1 ml, 2 ekv.), i HOBT (1 ekv.) u 3 ml kloroforma dodaje se i EDC (0.14 g, 0.73 mmola) i miješa se na sobnoj temperaturi preko noći. Obrada i izoliranje su isti kao u Primjeru 77, Stupanj C. Sirovi proizvod se prečišćuje na silika gelu upotrebljavajući 20% etil acetat u heksanu. Ovaj materijal (0.25 g, 0.56 mmola) se hidrogenizira u etil alkoholu upotrebljavajući katalitičku količinu 10% Pd/C i bocu sa vodikom na sobnoj temperaturi preko noći. Katalizator se profiltrira i pere se sa MeOH. Poslije uparavanja otapala dobiva se reducirani materijal. Ovaj materijal se oslobađa zaštite kao što je opisano u Primjeru 77, Stupanj C. Ovaj intermedijar se kupluje sa 2-(terc-butoksikarbonil)amino-2-metilpropionskom kiselinom kao što je prikazano u Primjeru 77, Stupanj C. Naslovni spoj se dobiva prečišćavanjem ostatka na silika gelu upotrebljavajući 5% MeOH u CHCl₃.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.2 (m, 9H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.2 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (s, 6H), 1.4 (s, 9H).

Stupanj B:

N-1(R)-/(2,3-dihidro-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-fenilpropil/-2-amino-2-metil-propanamid
hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara iz Stupnja A kao što je opisano u Primjeru 77, Stupanj D.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.2 (m, 9H), 4.5 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.2 (m, 4H), 1.6 (m, 4H), 1.4 (s, 6H).

Primjer 80

Hidroklorid metil estra 1'-/2-(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-1-okso-3-(fenilmetoksi)propil/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline

Stupanj A:

1,1-dimetiletilestar 3-//trifluormetil)-sulfonil/oksi/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu 420 mg (1.46 mmola) intermedijara dobivenog iz Primjera 4 (Stupanj A) u 3,2 ml THF dodaje se na 0°C 3.2 ml (1.60 mmola 0.5 M u heksanu) kalijev bis (trimetilsilil)amida. Reakcijska smjesa se miješa jedan sat i zatim se dodaje 571 mg (1.60 mmola) N-feniltrifluormetan sulfonamida. Poslije 4 sata reakcija se ugasi (zaustavi) sa vodom i ekstrahira se sa etil acetatom. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata i koncentrira se. Prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 3:1) osigurava 483 mg (1.15 mmola) naslovnog spoja kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.65-7.14 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.24-2.96 (m, 2H), 2.06 (dt, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.49-1.38 (m, 2H).

Stupanj B:

1'-(1,1-dimetiletil)-3-metil estar spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3,1'-dikarboksilne kiseline

Otopina 434 mg (1.0 mmola) intermedijara iz Stupnja A, 0.28 ml (2.0 mmola) trietilamina, 16 mg (0.06 mmola) trifenilfosfina i 6.0 mg (0.03 mmola) paladij acetata u 1.8 ml metanola i 4.0 ml DMF provjetrava se 5 minuta sa ugljičnim monoksidom i zatim se miješa pod atmosferom ugljičnog monoksida 5 sati. Reakcijska smjesa se razblažuje sa vodom i ekstrahira se više puta sa etil acetatom. Etil acetatni sloj se suši preko natrijevog sulfata i koncentrira se. Prečišćavanje pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 6:1) osigurava 187 mg (0.54 mmola) naslovnog spoja kao bezbojno ulje.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.99-7.94 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.13 (dt, 2H), 2.03 (dt, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46-1.25 (m, 2H).

Stupanj C:

Alil estar 2(R)-//2-/1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2,2-dimetil-1-oksoetil/amino-2-(fenilmetoksi)etil)-1-propionske kiseline

Naslovni spoj se dobiva iz komercijalno dostupnog BOC-O-BEN-D-Serina i alil alkohola, prema TFA tretiranju i kuplovanju na Boc-α-metilalanin radeći prema postupku opisanom u Primjeru 4, Stupanj C.

Stupanj D:

(2R)-//2-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2,2-dimetil-1-oksoetil/amino-2-(fenilmetiloksi)etil)-1-propionske kiseline

U otopinu sirovog intermedijara dobivenog u Stupnju A (6.7 g, 15.9 mmola), tetrakis (trifenilfosfin) paladija (1.8 g, 0.1 ekv.) i, trifenil fosfina (1.25 g, 0.3 ekv.) koji se miješa, dodaje se otopina kalije-2-etil heksanoata (35 ml, 0.5 M otopine u EtOAc). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi pod atmosferom dušika 1 sat, a zatim se razblažuje sa etrom (100 ml) i izruči se u ledenu vodu. Organski sloj se odvaja i vodena frakcija se zakiseljava sa limunskom kiselinom (20%), zatim se ekstrahira sa EtOAc. EtOAc ekstrakti se peru sa slanom otopinom, suše se preko magnezijevog sulfata, filtriraju i uparavaju, pri čemu se dobiva naslovni spoj kao čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 Hz, CD₃OD) δ 7.3 (s, 5H), 4.7 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.4 (d, 6H), 1.3 (s, 9H).

Stupanj E:

- 5 Metil estar 1'-2-/(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-1-okso-3-(fenilmetoksi)propil/-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Naslovni spoj (88 mg, 0.132 mmola) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju B (180 mg, 0.524 mmola) i intermedijara dobivenog u Stupnju D (212 mg, 0.576 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj B.

10

Stupanj F:

Hidroklorid metil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-okso-3-(fenilmetoksi)propil/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

15

Naslovni spoj (88 mg, 0.132 mmola) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju E (117 mg, 0.193 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj C.

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa konformera): 7.92-7.84 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.40-7.18 (m, 7 1/2H), 6.98 (d, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.18 (d, 1H), 3.90 + 3.88 (s 3H ukupno), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1/2H), 12.03-1.92 (m, 1 1/2H), 1.57 + 1.53 + 1.52 (s, 6H ukupno), 1.38-1.27 (m, 2H).

Primjer 81

25

1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-1-okso-3-(fenilmetoksi)propil/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina hidroklorid

30

U otopinu naslovnog spoja iz Primjera 80 (Stupanj F) u metanolu dodaje se 0.054 ml 1N kalijevog hidroksida. Poslije 12 sati miješanja na sobnoj temperaturi TLC analiza je pokazivala da je još uvijek prisutan polazni materijal, tako da je dodano 0.025 ml 50% kalijevog hidroksida. TLC analiza poslije 1 sata pokazuje da je nestao polazni materijal. Reakcijska smjesa se zakiseljava sa 1N HCl i zatim se koncentrira. Ostatak se suspendira u metanolu i filtrira se kroz sloj vate. Prečišćavanje pomoću MPLC (sefads LH-20, metanol) osigurava 15.8 mg (0.032 mmola) naslovnog spoja.

35

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa konformera) : 7.92-7.90 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40-7.12 (m, 7 1/2H), 6.98 (d, 1/2H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1/2H), 2.01-1.90 (m, 1 1/2H), 1.61 + 1.57 + 1.55 (s, 6H ukupno), 1.37-1.28 (m, 2H).

Primjer 82

40

N-1(R)-/3-hidroksimetil)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

45

Metil estar 1'-2-/(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-1-okso-3-(fenilmetoksi)propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

50

U suspenziju telura (52.6 mg, 0.412 mmola) u etanolu (2.0 ml) dodaje se natrijev borhidrid (36.6 mg, 0.99 mmola) i smjesa se refluksira 10 minuta. Cjevčicom se dodaje otopina naslovnog spoja iz Primjera 79, Stupanj E (100 mg, 0.165 mg) u etanolu (1.0 ml) na sobnoj temperaturi u reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa se tada miješa preko noći, filtrira i koncentrira. Ostatak se otopi u etil acetatu i dodaje se 1 N KOH. Vodenii sloj se tada ekstrahira sa etil acetatom (3x1 zapremina). Organski slojevi se suše preko anhidriranog natrijevog sulfata, filtriraju i koncentriraju. "Fleš" kromatografija (silika gel, metilen klorid/etil acetat 2:1) daje naslovni spoj (91 mg, 0.15 mmola) kao bistro staklo.

55

Stupanj B:

N-/(R)-/3-(hidroksimetil)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksikarbonil)amino-2-metilpropanamid

60

Jedan obrok intermedijara iz Stupnja A (42.1 mg, 0.069 mmola) se otopi u metilen kloridu i ohladi se do -10°C. Dodaje se DIBALH (0.172 ml, 0.172 mmola) i reakcijska smjesa se miješa sve dok se ne utroši polazni materijal. Reakcija se

ugasi sa 3 kapi vode i zatim se dodaje špatula KF na aluminijevom oksidu. Smjesa se miješa 3 sata, filtrira i zatim ispari. Ostatak se prečišćuje "fleš" kromatografijom (silika gel, metilen klorid/acetona 4:1), pri čemu se dobiva naslovni spoj (22.6 mg, 0.039 mmola).

5 Stupanj C:

N-1(R)-3-(hidroksimetil)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]-1'-il-karbonil-2-(fenilmetoksi)etil-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetamid

- 10 Otopina intermedijara dobivenog u Stupnju B (12.1 mg, 0.21 mmola) u 1:1 smjesi metilen klorida i TFA se miješa na sobnoj temperaturi 3 sata. Otopina se koncentrira i ostatak se destilira dušično iz toluola MPLC (LH20 kolona, metanol) daje naslovni spoj (4.8 g 008 mmola).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa diastereoizomera i 1:1 smjesa konformera): 7.40-7.09 (m, 8.5 H), 6.87-6.68 (m, 0.5 H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 3H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 0.5H), 1.95-1.71 (m, 2.5H), 1.59-1.48 (m, 8H).

Primjer 83A

- 20 N-1(R)-3-((dimetilamino)karbonil)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]-1'-il-karbonil-2-(fenilmetoksi)etil-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

- 25 1'-2-1,1-dimetiletoksikarbonil)-2-aminometil-1-oksopropilamino-1-okso-3-(fenilmetoksi)propil-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]-3-karboksilna kiselina

Jedan obrok intermedijara iz Primjera 82, Stupanj A (312 mg, 0.502 mmola) otopi se u metanolu (3.0 ml)/ H₂O (1.0 ml) i dodaje se litijev hidroksid (14.4 mg, 0.602 mmola) i otopina se miješa preko noći. Otopina se koncentrira do suha i ostatak se otopi u etil acetatu/1 N HCl. Ekstrakcija sa etil acetatom praćena sušenjem i koncentriranjem daje naslovni spoj (289 mg, 0.47 mmola).

Stupanj B:

- 35 N-1(R)-3-dimetilamino)karbonil)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]-1'-il-karbonil-2-(fenilmetoksi)etil-2-((2,3-dimetiletoksikarbonil)amino-2-metilpropanamid

Intermedijar iz Stupnja A (17.5 mg, 0.028 mmola) reagira sa EDC (8.2 mg, 0.043 mmola), HOBt (5.8 mg, 0.043 mmola), NMRR (4.5 mM, 0.043) opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. "Fleš" kromatografija (silika gel, metilen klorid/acetona 2:1) osigurava naslovni spoj (15.2 mg, 0.023).

Stupanj C:

- 45 N-1(R)-3-((dimetilamino)karbonil)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]-1'-il-karbonil-2-(fenilmetoksi)etil-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Intermedijar iz Stupnja B miješa se u smjesi metanola, koncentrirane HCl i vode. Otopina se koncentrira i destilira dušično iz toluola i na kraju se suši pod vakuumom, pri čemu se dobiva naslovni spoj (12.1 mg, 0.21 mmola).

50 Primjer 83B

Razdvajanje etil estara 1'-1,1-dimetiletoksi)karbonil)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]-3-karboksilne kiseline. Postupak A Enantiomer 1

55 Stupanj A:

Etil ester 1'-1,1-(dimetiletoksi)karbonsil-1H-inden-1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline

Naslovni spoj je dobiven radeći prema postupku opisanom u Primjeru 80, Stupanj B, osim što je etanol upotrebljen umjesto metanola.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.0-7.9 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.3-4.2 (m, 2H), 3.13 (dt, 2H), 2.03 (dt, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46-1.25 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

Stupanj B:

1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina

U otopinu naslovnog spoja iz Stupanj A (4.0 g, 11.2 mmola) u metanolu (30 ml) na 0°C dodaje se 2 N KOH (16.8 ml, 33.6 mmola). Reakcija se zagrijava do sobne temperature i miješa se 3 sata kada TLC analiza pokazuje da je utrošen polazni materijal. Metanol se uklanja pod vakuumom i ostatak se otapa u etil acetatu. Dodaje se 1N HCl i odvajaju se slojevi i vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom (3x1 zap.). Spojeni organski slojevi se peru sa zasićenom vodenom otopinom NaCl, suše se preko anhidriranog natrijevog sulfata, filtriraju i koncentriraju pri čemu se dobiva naslovni spoj (3.28 g, 9.9 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.06-7.80 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 4.32-4.18 (m, 2H), 3.18 (dt, 2H), 2.06 (dt, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46-1.25 (m, 2H, H).

Stupanj C:

1'/(1,1metiltoksi)karbonil-2,3-dihidrospiro(1-inden-14'-piperidin/-3-karboksilna kiselina

U suspenziju Pd/C (300 mg) u metanolu (20 ml) i etil acetatu (10 ml) dodaje se naslovni spoj (1.2 g, 3.6 mmola) iz Stupnja B. Reakcijska smjesa se provjetrava sa vodikom i zatim se miješa pod atmosferom vodika 1 sat. Smjesa se filtrira kroz celit i koncentrira se, pri čemu se dobiva naslovni spoj (1.1 g, 3.3 mmola).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.50-7.42 (m, 1H), 7.34-7.12 (m, 3H), 4.22-4.04 (m, 3H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.40 (d, 2H), 1.88-1.6 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

Stupanj D:

1'-(1,1-dimetiletil)-3-(1'-(etoksi)karbonil/-etil)diestar 2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3,1'-dikarboksilne kiseline

U otopinu intermedijara iz Stupnja C u toluolu, dodaje se na 0°C natrij hidrida (99 mg, 80%, 3.3 mmola).

Reakcijska smjesa se miješa 15 minuta i zatim se dodaje DMF (0.050 ml) i oksalil klorid (3.0 ml 2N u metilen kloridu). Reakcijska smjesa se miješa 1 sat i zatim se koncentrira.

Ostatak se ponovno otapa u toluolu i ohladi se do -10°C. Dodaje se S-etillaktat (0.413 g, 3.6 mmola) i odmah zatim se dodaje N-metil pirolidin (1.1 ml, 10.5 mmola). Reakcija se miješa tri minute i zatim se ugasi sa viškom dimetilamino propil aminom. Toluolni sloj se razblažuje sa etil acetatom i pere se sa 1 N HCl i zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida. Organski sloj se suši preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksan/etil acetat 4:1) daje 5:1 smjesu diastereoizomera (725 mg). Smjesa može da se obogati do skoro 10:1 pomoću MPLC (silika gel, heksan etil acetat 10:1)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.58-7.49 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 3H), 5.15 (q, 4H), 4.35-4.04 (m, 4H), 3.08-2.85 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 4H), 1.54 (d, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.22 (t, 3H).

Stupanj E:

Etil estar 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Enantiomer 1

U otopinu naslovnog spoja iz Stupnja D (400 mg, 0.928 mmola) u etanolu (10 ml) dodaje se titan izopropilat (0.303 ml, 1.02 mmola). Reakcijska smjesa se zagrijava do refluksa sve dok TLC analiza ne pokaže da je polazni materijal utrošen. Otapalo se uklanja pod vakuumom i ostatak se prečišćuje pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 6:1), pri čemu se dobiva naslovni spoj (313 mg, 0.87 mmola).

Primjer 83C

Razdvajanje etil estara 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline Postupak A Enantiomer 2

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletil)-3-(2-okso-4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)diestar 2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/3,1'-dikarboksilne kiseline

Naslovni spoj (437 mg, 0.98 mmola) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Primjeru 83 B, Stupanj C (512 mg, 1.55 mmola) radeći prema postupku upotrebljenom u Primjeru 83 B, Stupanj D, osim što je R-pantolakton (242 mg, 1.86 mmola) upotrebljen umjesto S-etilaktata.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.58-7.48 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.35-4.05 (m, 5H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.0-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

Stupanj B:

Etil estar 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Enantiomer 2

Naslovni spoj (302 mg, 0.84 mmola) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju A (413 mg, 0.94 mmola) radeći prema postupku upotrebljenom u Primjeru 83 B, Stupanj E.

Primjer 83D

Razdvajanje etil estra 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Postupak B Enantiomer 1

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina Enantiomer 1

U otopinu naslovnog spoja iz Primjera 83B, Stupanj C (2.5 g, 7.5 mmola) u toluolu (10 ml) dodaje se R-metil benzilamin. Reakcijska smjesa se zagrijava sve dok se ne dobije bistra otopina i zatim se ohladi do sobne temperature. Dodaje se klica kristala (dobivenog iz sličnog eksperimenta u manjem opsegu) i otopina se čuva 18 sati na sobnoj temperaturi i zatim 1 sat na 0°C. Kristali se uklanjaju filtracijom i zatim se otapaju u 1 N HCl. Kisela otopina se ekstrahira sa etil acetatom (3x1 zap.). Organski sloj se pere sa 1N HCl (1 x zap.), zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira, pri čemu se dobiva naslovni spoj (800 mg, 2.4 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj B:

Etil estar 1' (1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline Enantiomer 1

U otopinu naslovnog spoja iz Stupnja A (800 mg, 2.4 mmola) u metilen kloridu/etanolu 5:1 dodaje se na 0°C DMAP (30 mg, 0.245 mmola) i EDC (605 mg, 3.16 mmola).

Reakcijska smjesa se miješa 1 sat i zatim se koncentrira do jedne polovice njezine originalne zapremine i nanosi se na "fleš" kolonu. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksan) etil acetat (4:1) daje naslovni spoj (800 mg, 2.2 mmola). HPLC analiza (hiralcel OD, 98.5% heksana/1.5% izopropanola, 35°C, 1 ml/min. E₁ retenciono vrijeme 11.5 min; E₂ retenciono vrijeme 15.8 min) pokazuje da je približno 30:1 smjesa enantiomera.

Primjer 83E

Razdvajanje etil estra 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline Postupak B Enantiomer 2

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina Enantiomer 2

Naslovni spoj iz Primjera 83B, Stupanj C (2.63 g, 7.9 mmola) razdvaja se koristeći postupak opisan u Primjeru 83D, Stupanj A, osim što je upotrebljen S-metil benzilamin (1.02 ml, 7.9 mmola). Naslovni spoj (798 mg, 2.4 mmola) je dobiven kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj B:

Etil estar 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline Enantiomer 2

- 5 Naslovni spoj (623 mg, 1.73 mmola) je dobiven iz naslovnog spoja iz Stupnja A (601 mg, 1.81 mmola) i EDC (571 mg, 2.98 mmola) u 5:1 smjesi metilen klorida i etanola. HPLC analiza (hiralcel OD, /4.6 mm, 250 mm/ 98.5% heksana/1.5% izopropanola, 35°C, 1 ml/min. E₁ retenciono vrijeme 11.5 minuta; E₂ retenciono vrijeme 15.8 minuta) pokazuje da je približno 35:1 smjesa enantiomera.

10 Primjer 84

Hidroklorid etil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-(fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline Dijastereoizomer 2

- 15 Stupanj A: Etil estar 1'-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline Enantiomer 2

- 20 Naslovni spoj iz Primjera 83C Stupanj B (289 mg, 0.80 mmola) miješa se 1 sat u smjesi metilen klorida i TFA (1:1). Otopina se tada koncentrira i destilira dušično iz toluola (1 x 10 ml). Jedan obrok ostatka (268.5 mg, 0.72 mmola) reagira sa intermedijarom dobivenom u Primjeru 73, Stupanj B (285.7 mg, 756 mmola), EDC (178.7 mg, 0.936 mmola), HOBT (126.6 mg, 0.936 mmola, i NMM (0.079 ml, 0.72 mmola) u metilen kloridu prema postupku upotrebljenom u Primjeru 1, Stupanj A, pri čemu se dobiva naslovni spoj (196.2 mg, 0.36 mmola).

Stupanj B:

- 25 Etil estar 1'-2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

- 30 Naslovni spoj iz Stupnja A (155 mg, 0.29 mmola) tretira se sa TFA kao u Stupnju A i ostatak reagira sa BOC- α -metil alaninom (73.5 mg, 0.377 mmola), EDC (72.0 mg, 0.377 mmola), HOBT (53 mg, 0.377 mmola), NMM (0.032 ml, 0.290 mmola) prema postupku upotrebljenom za Primjer 1, Stupanj A. "Fleš" kromatografija osigurava naslovni spoj (112 mg, 0.18 mmola).

Stupanj C:

- 35 Hidroklorid etil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-(fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 2

- 40 Naslovni spoj iz Stupnja B (100 mg, 0.16 mmola) miješa se u 4N HCl/dioksanu 1.5 sati. Otopina se koncentrira i destilira dušično iz toluola. Poslije sušenja pod visokim vakuumom dobiva se naslovni spoj (84.6 mg, 0.159 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

- 45 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.36 (dd, 1H), 7.28-7.02 (m, 8H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 3H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.02 (dt, 1H), 1.82-1.64 (m, 5H), 1.62 + 1.60 (s, 6H ukupno), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.30 (t, 3 H).

Primjer 85

- 50 Hidroklorid etil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-(fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

Stupanj A:

Hidroklorid etil estra 2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

- 55 Intermedijar dobiven u Primjeru 83D, Stupanj B (780 mg, 2.17 mmola) miješa se u 4N HCl/dioksanu sve dok TLC analiza ne pokaže da je polazni materijal utrošen. Otopina se koncentrira i ostatak se destilira dušično iz toluola, pri čemu se dobiva bijela čvrsta supstanca (561.2 mg, 2.15 mmola).

- 60 Stupanj B:

Etil estar 1'-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

5 Jedan obrok intermedijara dobivenog u Stupnju A (222 mg, 0.752 mmola) reagira sa (2R)-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino-5-fenil-valerijanske kiseline (primjer 73, Stupanj B) (312 mg, 0.827 mmola), EDC (215 mg, 1.1 mmola), HOBT (159 mg, 1.1 mmola) i NMM (0.082 ml, 0.752 mmola) prema postupku upotrebljenom u Primjeru 1, Stupanj A. Naslovni spoj (217 mg, 0.399 mmola), se dobiva poslije "fleš" kromatografije kao bijela pjenasta čvrsta supstanca.

10 Stupanj C:

Etil estar 1'-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

15 Naslovni spoj (200 mg, 0.374 mmola) iz Stupnja B tretira se sa 4 N HCl/dioksan, kao u Stupnju A. Ostatak se tada reagira sa BOC- α -metilalaninom (95 mg, 0.468 mmola), EDC (107 mg, 0.561 mmola), HOBT (76 mg, 0.561 mmola) i NMM (0.41 ml, 0.374 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Naslovni spoj (174 mg, 0.281 mmola) se dobiva poslije "fleš" kromatografije.

20 Stupanj D:

Hidroklorid etil estra 1'-/2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-(fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

25 Naslovni spoj (167 mg, 0.269 mmola) iz Stupnja C reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (146.3 mg, 0.263 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.35 (d, 1H), 7.27-7.10 (m, 7.5 H), 7.01 (d, 5H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.32-4.11 (m, 3H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.88-1.48 (m, 8H), 1.61 + 1.59 (s, 6H ukupno), 1.31-1.27 (m, 3H). FAB-MS: 520 (M+1).

Primjer 86

35 Hidroklorid etil estra 1'-/2-(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

Stupanj A:

40 Etil estar 1'-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino/-3-indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

45 Intermedijar dobiven u Primjeru 85, Stupanj A (235 mg, 0.796 mmola) reagira sa BOC-D-Trp (290 mg, 0.955 mmola), EDC (228 mg, 1.20 mmola), HOBT (162 mg, 1.20 mmola), i NMM (0.87 ml, 0.796 mmola) u metilen kloridu prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksan/etil acetat 1:1) daje naslovni spoj (287 mg, 0.525 mmola).

Stupanj B:

50 Etil estar 1'-/2(r)-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino-3-indol-3-il-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Naslovni spoj (198 mg, 0.31 mmola) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju A (280 mg, 0.513 mmola) i BOC- α -metilalanina (130 mg, 0.641 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 85, Stupanj C.

55 Stupanj C:

Hidroklorid etil estra 1'-/2-(r)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

60 Naslovni spoj (146 mg, 0.231 mmola) iz Stupnja B reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (121.7 mg, 0.215 mmola) kao bijela čvrsta supstanca. FAB-MS: 531 (m+1).

Primjer 87

Hidroklorid etil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-okso-propil)amino/-5-(fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Hidroklorid etil estra 2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Intermedijar dobiven u Primjeru 83E, Stupanj B (623 mg, 1.73 mmola) miješa se u 4 N HCl/dioksanu sve dok TLC analiza ne pokaže da je utrošen polazni materijal. Otopina se koncentrira i ostatak se destilira dušično iz toluola, pri čemu se dobiva bijela čvrsta supstanca (481 mg, 1.63 mmola).

Stupanj B:

Etil estrar 1'-2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-3-indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Jedan obrok intermedijara dobiven u Stupnju A (240.4 mg, 0.815 mmola) reagira sa Boc-D-Trp (297 mg, 0.978 mmola), EDC (233 mg, 1.22 mmola), HOBT (177 mg, 1.22 mmola), i NMM (0.89 ml, 0.815 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. Poslije "fleš" kromatografije dobiva se naslovni spoj (268 mg, 0.425 mmola).

Stupanj C:

Etil estrar 1'-2(R)-/2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino-3-indol-3-il-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Intermedijar iz Stupnja B (250 mg, 0.458 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa BOC- α -metilalaninom (116.2 mg, 0.572 mmola), EDC (131 mg, 0.68 mmola), HOBT (99 mg, 0.68 mmola) i NMM (0.50 ml, 0.57 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. Poslije "fleš" kromatografije dobiven je naslovni spoj (217 mg, 0.34 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj D:

Hidroklorid etil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-(fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 2

Intermedijar dobiven iz Stupnja C (207 mg, 0.32 mmola) reagira kao u primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (173 mg, 0.30 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 2:1 smjesa konformera): 7.61 (d, 2/3H), 7.54 (d, 1/3H), 7.40-7.01 (m, 7 1/3H), 6.65 (d, 2/3H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 4.06 (t, 1/3H), 3.95 (t, 2/3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 4/3H), 3.03 (dt, 2/3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.85 (dt, 1/3H), 1.61 + 1.60 + 1.50 (s, 6H ukupno), 1.45-1.38 (m, 5/3H), 1.28-1.22 (m, 3H), 1.05 (dt, 2/3 H), 0.85 (dd, 2/3H), 0.1 (dt, 2/3H).

Primjer 88

Hidroklorid etil estra 1'-2-(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

Stupanj A:

Etil estrar 1'-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino-3-(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina

Obrok intermedijara dobivenog u Primjeru 85, Stupanj A (161.9 mg, 0.549 mmola) reagira sa Boc-D-O-BenSer (202 mg, 0.0686 mmola), EDC (157 mg, 0.823 mmola), HOBT (119 mg, 0.82 mmola) i NMM (0.60 ml, 0.549 mmola) u metilen kloridu, prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksan/etil acetat 2:1) daje naslovni spoj (168.6 mg, 0.316 mmola).

Stupanj B:

Etil estar 1'-/2(R)-/2-/-/1,1-dimetiletoksi)-karbonil(amino)-2-metil-1-oksopropil)amino/-2-fenilmetoksietil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina

Intermedijar iz Stupnja A (161 mg, 0.30 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A.

Ostatak reagira sa BOC- α -metilalaninom (76 mg, 0.375 mmola), EDC (85.9 mg, 0.45 mmola), HOBT (60.7 mg, 0.45 mmola) i NMM (0.033 ml, 0.30 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. Poslije "fleš" kromatografije dobiva se naslovni spoj (123 mg, 0.20 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj C:

Hidroklorid etil estra 1'-/2-(R)-/2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

Intermedijar dobiven iz Stupnja B (108 mg, 0.178 mmola) tretira se kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (89.7 mg, 0.165 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.40-7.12 (m, 8.5H), 6.85-6.80 (m, 0.5H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.61-4.48 (m, 2.5H), 4.26-4.03 (m, 3.5H), 3.82-3.70 (2H), 3.42-3.25 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 10H), 1.30 (t, 3H).

Primjer 89

Hidroklorid etil estra 1'-/2-(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro-/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Etil estar 1'-/2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino-3(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Jedan dio intermedijara dobivenog u Primjeru 87, Stupanj A, (240.4 mg, 0.815 mmola) reagira sa Boc-D-O-BenSer (240 mg, 1.0 mmola), EDC (233 mg, 1.22 mmola), HOBT (177 mg, 1.22 mmola), i NMM (0.89 ml, 0.815 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. Naslovni spoj (335 mg, 0.62 mmola) se dobiva poslije "fleš" kromatografije.

Stupanj B:

Etil estar 1'-/2(R)-/2-/-/1,1-dimetiletoksi)-karbonil(amino)-2-metil-1-oksopropil)amino/-2-fenilmeto dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Intermedijar iz Stupnja A (297 mg, 0.55 mmola) se tretira sa 4 N HCl u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa BOC- α -metilalanion (141 mg, 0.69 mmola), EDC (159 mg, 0.833 mmola), HOBT (120 mg, 0.833 mmola) i NMM (0.60 ml, 0.55 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. Naslovni spoj (272.8 mg, 0.44 mmola) se dobiva poslije "fleš" kromatografije (silika gel, metilen klorid/etil acetat 4:1) kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj C:

Hidroklorid etil estra 1'-/2-(r)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 2

Intermedijar dobiven iz Stupnja B (206 mg, 0.339 mmola) reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (176.7 mg, 0.325 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.40-7.10 (m, 8H), 6.88-6.84 (m, 1/2H), 5.17 (t, 1H), 4.57-4.74 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.09 (dt, 1/2H), 1.80-1.45 (m, 5/2 H), 1.62 + 1.58 + 1.52 (s, 6 H ukupno), 1.31-1.26 (m, 3H). FAB-MS 522 (M+1).

Primjer 90

Hidroklorid benzil estra 1'-/2-//2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

Stupanj A:

Benzil estar 1'-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Naslovni spoj iz Primjera 83D, Stupanj A, (945 mg, 2.83 mmola) kupluje se na benzil alkohol (0.45 ml, 4.25 mmola) u metilen kloridu prema postupku opisanom u Primjeru 83D, Stupanj B. Poslije "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 7:1) dobiva se naslovni spoj (993 mg, 2.34 mmola).

Stupanj B:

Benzil estar 1'-/2-//(1,1-dimetiletoksi-karbonil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Intermedijar dobiven iz Stupnja A (380 mg, 0.89 mmola) reagira sa spojem dobivenim u Primjeru 73, Stupanj B (338 mg, 0.899 mmola), EDC (255 mg, 1.34 mmola), HOBT (189 mg, 1.34 mmola) i NMM (0.98 ml, 0.899 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksan/etil acetat 4:1) daje naslovni spoj (319 mg, 0.535 mmola).

Stupanj C:

Benzil estar 1'-/2-//2-//(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

Intermedijar iz Stupnja B (321 mg, 0.54 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa BOC- α -metilalaninom (137 mg, 0.67 mmola), EDC (154 mg, 0.81 mmola), HOBT (114 mg, 0.81 mmola) i NMM (0.60 ml, 0.54 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Naslovni spoj (315 mg, 0.46 mmola) se dobiva kao bijela čvrsta supstanca poslije "fleš" kromatografije (silika gel, metilen klorid/etil acetat 4:1).

Stupanj D:

Hidroklorid benzil estra 1'-/2-//2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 1

Intermedijar dobiven iz Stupnja C (241 mg, 0.35 mmola) reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (201 mg, 0.328 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.0-8.8 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 1/2H), 7.60-7.50 (m, 1/2H), 7.40-7.08 (m, 13 1/2H), 6.92 (d, 1/2H), 5.15 (dd, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.25-2.90 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 10H).

Primjer 91

1'-/2-/-2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina hidroklorid. Dijastereoizomer 1

U suspenziju Pd/C (25 mg, 10%) u etanolu (3.0 ml) dodaje se naslovni spoj iz Primjera 90, Stupanj D (147 mg, 0.24 mmola), reakcijska smjesa se provjetrava sa vodikom i zatim se miješa u balonu napunjenom sa vodikom 2 sata. smjesa se filtrira kroz celit i koncentrira se pri čemu se dobiva naslovni spoj (119 mg, 0.22 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.40 (d, 1H), 7.28-7.10 (m, 7 1/2 H), 7.02 (d, 2/3 H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.90-1.52 (m, 14 H).

Primjer 92

Hidroklorid benzil estra 1'-/2-//2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Benzil estar 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

- 5 Naslovni spoj iz Primjera 83 E, Stupanj B (935 mg, 2.8 mmola) kupluje se na benzil alkohol (0.60 ml, 5.6 mmola) u metilen kloridu prema postupku opisanom u Primjeru 83 D, Stupanj B. Naslovni spoj (1.0 g, 2.4 mmola) se dobiva poslije "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 7:1).

Stupanj B:

- 10 Benzil estar 1'-2-/(1,1-dimetiletoksil-karbonil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

- 15 Intermedijar iz Stupnja A (368 mg, 0.87 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa spojem dobivenim u Primjeru 73, Stupanj B (327,6 mg, 0.869 mmola), EDC (248.9 mg 1.3 mmola), HOBT (183.3 mg, 1.3 mmola) i NMM (0.95 ml, 0.87 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Poslije "fleš" kromatografije dobiva se naslovni spoj (323 mg, 0.54 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj C:

- 20 Benzil estar 1'-2-/(1,1-dimetiletoksi-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidro-/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

- 25 Intermedijar iz Stupanj b (311 mg, 0.521 mmola) se tretira sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa BOC- α -metilalaninom (132 mg, 0.65 mmola), EDC (149 mg, 782 mmola), HOBT (110 mg, 0.78 mmola) i NMM (0.57 ml, 0.52 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Poslije "fleš" kromatografije se dobiva naslovni spoj (239 mg 0.35 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

Stupanj D:

- 30 Hidroklorid benzil estra 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-karboksilne kiseline. Dijastereoizomer 2

- 35 Intermedijar dobiven iz Stupnja C (201 mg, 0.297 mmola) reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (162 mg, 0.265 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

- 40 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.9-8.80 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1/2H), 7.60-7.55 (m, 1/2H), 7.38-7.05 (m, 13 1/2 H), 6.93 (d, 1/2H), 5.20-5.14 (m, 2H), 4.493-4.84 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.20-2.99 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.45-2.25 (9M, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.0-1.60 (m, 12 1/2 H), 1.50-1.35 (m, 3/2).

Primjer 93

- 45 1'-2-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina hidroklorid. Dijastereoizomer 2

- U suspenziju Pd/C (25 mg, 10%) u etanolu (3.0 ml) dodaje se naslovni spoj iz primjera 92, Stupanj D (138 mg, 0.225 mmola), reakcijska smjesa se provjetrava sa vodikom i zatim se miješa u balonu pod vodikom 2 sata. Smjesa se filtrira kroz celit i koncentrira, pri čemu se dobiva naslovni spoj (110.6 mg, 0.21 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

- 50 ^1H NMR (400 MHz, Cd_3OD): 7.40-7.39 (m, 1H), 7.28-7.01 (m, 8H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.01-2.83 (m, 4/3H), 2.75-2.60 (m, 5/3 H), 2.49-2.38 (m, 5/3 H), 2.02 (dt, 1/3H), 1.76-1.30 (m, 15H).

Primjer 94

- 55 Hidroklorid dietil estara 1'-2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3,3-dikarboksilne kiseline

Stupanj A:

- 60 Dietil estar 1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3,3-dikarboksilne kiseline

Uzorak naslovnog spoja iz Primjera 83B, Stupanj A, hidrogenizira se iznad Pd/C u EtOH. Katalizator se uklanja i otapalo se uparava.

U otopinu ostatka (750 mg, 2.08 mmola) u THF na 0°C dodaje se otopina kalij bis (trimetilsilil)amida (4.5 ml, 2.28 mmola) i reakcijska smjesa se miješa 1.5 sati. Dodaje se etil klorformijat (2.28 mmola) i smjesa se miješa 3 sata. Reakcija se gasi sa 1 N HCl i ekstrahira se sa etil acetatom (3x1 vol.). Spojeni organski slojevi se peru sa zasićenom otopinom natrijevog klorida i suše se preko magnezijevog sulfata. Filtracijom, a zatim koncentriranjem osigurava se naslovni spoj (789 mg, 1.83 mmola).

Stupanj B:

Dietil ester 1'-/2(R)-//2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3,3-dikarboksilne kiseline

Intermedijar iz Stupnja A (130 mg, 0.301 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A.

Ostatak reagira sa intermedijarom iz Primjera 4, Stupanj D (128.7 mg, 0.45 mmola), EDC (86 mg, 0.451 mmola), HOBT (65 mg, 0.451 mmola) i NMM (0.036 ml, 0.331 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Naslovni spoj (114 mg, 0.162 mmola) se dobiva kao bijela čvrsta supstanca poslije "fleš" kromatografije.

Stupanj C:

Hidroklorid dietil estara 1'-/2-(R)-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino-2-metil-1-oksopropil/amino/-3-indol-3-il/-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3,3-dikarboksilne kiseline

Intermedijar dobiven iz Stupnja B (101 mg, 0.143 mmola) reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (84.8 mg, 0.132 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.62 (d, 2/3 H), 7.54 (d, 1/3H), 7.45-7.01 (m, 7 1/3H), 6.63 (d, 2/3H), 5.26-5.22 (m, 2/3 H), 5.20-5.16 (m, 1/3 H), 4.38-4.37 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.30-3.15 (m), 3.05-3.00 (m), 2.69-2.50 (m), 1.62 + 1.50 (s, 6 H ukupno), 1.30-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (M), 0.12 (dt, 2/3H). FAB-MS 603 (M+1).

Primjer 95

N-/1(R)//3-(piridin-2-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester 3-(piridin-2-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il-karboksilne kiseline

U otopinu intermedijara dobivenog iz Primjera 80, Stupanj A (502 mg, 1.15 mmola) i 2-trimetil stanil piridina (332 mg, 1.38 mmola) u toluolu (10 ml) dodaje se trifenilfosfin (30.3 mg, 0.115 mmola) i tetrakis (trifenilfosfin) paladij (132 mg, 0.114 mmola). Reakcija se refluksira 12 sati, ohladi se do sobne temperature i razblažuje se sa etil acetatom i vodom. Vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom i spojeni organski slojevi se suše preko anhidriranog natrijevog sulfata, filtriraju se i koncentriraju. "Fleš" kromatografija ostatka (silika gel, heksan/etil acetat 4:1) daje naslovni spoj (128 mg, 0.353 mmola).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil ester /1-/3-(piridin-2-il)-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/karbaminske kiseline

Intermedijar iz Stupnja A (120 mg, 0.331 mmola) se tretira sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa spojem dobivenim u Primjeru 73, Stupanj B (97 mg, 0.33 mmola), EDC (94.7 mg, 0.496 mmola), HOBT (67 mg, 0.49 mmola) i NMM (0.076 ml, 0.66 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Naslovni spoj (123 mg, 0.23 mmola) se dobiva kao bijela čvrsta supstanca poslije "fleš" kromatografije.

Stupanj C:

N-/(R)-//3-piridin-2-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil-2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Intermedijar iz Stupnja B (120 mg, 0.223 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 82, Stupanj A. Ostatak reagira sa Boc- α -metilalaninom (54 mg, 0.267 mmola), EDC (64 mg, 0.335 mmola), HOBT (47 mg, 0.335 mmola) i NMM (0.51 ml, 0.467 mmola) prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A. Naslovni spoj (108 mg, 0.17 mmola) se dobiva kao bijela čvrsta supstanca poslije "fleš" kromatografije.

Stupanj D:

N-1(R)-/3-(piridin-2-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid
hidroklorid

Intermedijar dobiven iz Stupnja C (103 mg, 0.16 mmola) reagira kao u Primjeru 84, Stupanj C, pri čemu se dobiva naslovni spoj (83.1 mg, 0.15 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.99-8.91 (m, 1H), 8.77-8.73 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.61-7.10 (M, 9H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.73-3.52 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.22-1.44 (m, 13 H), FAB-MS 523 (M+1).

Primjer 96

N-1(R)-/1,2,3,5,6,7,2',3'-oktahidrospiro/4H-azepin-4,1'-1H/inden/-1-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil-2-/(1,1-dimetiletoksi)
karbonil/amino-2-metilpropanamid

Stupanj A:

2',3'-dihidro-4,4-etilendioksispiro/cikloheksan-1,1'-1H/inden/

U otopinu indena (0.84 g, 7.3 mmola) u THF, dodaje se na 0°C litij bis (trimetilsilil) amid (14.6 ml, 14.6 mmola). Poslije 30 minuta miješanja anjon se prebacuje kanulom u otopinu 1,5-diod-3-etilendioksipentana (2.79 g, 7.3 mmola) dobiven kao što je opisano u J. Am. Chem. Soc. 1990, 9001-9003). Reakcijska smjesa se miješa 1 sat i zatim se zagrijava do sobne temperature preko noći. Reakcijska smjesa se koncentrira i prečišćuje sa pomoću "fleš" kromatografije (silika gel, heksan/etil acetat 10:1), pri čemu se dobiva naslovni spoj (1.2 g, 4.9 mmola).

Stupanj B:

2', 3'-dihidro-4-oksospiro/cikloheksan-1,1'-1H/inden

Naslovni spoj (1.2 g, 4.95 mmola) otopi se u acetonu (22 ml) i vodi (1 ml) i dodaje se PPTS (0.37 g, 1.49 mmola). Smjesa se zagrijava do refluksa sve dok se prema TLC ne utroši najveći dio polaznog materijala. Smjesa se ohladi, koncentrira, i doda se 10% natrijevog karbonata. Vodeni sloj se ekstrahira sa etrom. Etarski ekstrakti se suše preko natrijevog sulfata, filtriraju se, i koncentriraju. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksani/etar 5:1) daje naslovni spoj (0.95 g, 4.8 mmola).

Stupanj C:

Fenilmetil estar 1,2,3,5,6,7,2',3'-oktahidrospiro/4H-azepin-4,1'-1H/inden/-1-karboksilne kiseline

Intermedijar dobiven u Stupnju B (100 mg, 0.5 mmola) se hidrogenizira preko Pd/C u metanolu. Ostatak se tada otapa u kloroformu i dodaje se otopina hidrazinske kiseline (2.5 ekv.), a zatim koncentrirana H_2SO_4 . Poslije miješanja preko noći, smjesa se zaalkalira sa 50% NaOH i vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom. Organski sloj se suši preko magnezijevog sulfata, filtrira se i koncentriraju. Sirovi proizvod (56.3 mg, 0.26 mmola) se otopi u THF i tretira se sa LAH (0.497 ml, 1 M THF, 0.497 mmola). Poslije miješanja preko noći TLC analiza pokazuje nešto zaostalog polaznog materijala, tako da se smjesa zagrijava do refluksa. Poslije 3 sata još je bilo prisutno polaznog materijala, tako da se dodaje još jedan ekvivalent LAH. Poslije još jednog sata, reakcija se hladi i zatim se ugasi sa 1 N KOH. Vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom. Spojeni organski slojevi se suše preko anhidriranog natrijevog sulfata, filtriraju se i koncentriraju, pri čemu se dobiva kompleksna smjesa proizvoda (49.6 mg). Prečišćavanje nije bilo moguće, tako da se amin zaštićuje tretiranjem sa viškom CBZCL i trietilaminom u metilen kloridu. "Fleš" kromatografija (silika gel, heksani:etil acetat 3:1) daje naslovni spoj (25.3 mg, 0.075 mmola).

Stupanj D:

N-1(R)-/1,2,3,5,6,7,2',3'-oktahidrospiro/4H-azepin-4,1'-1H/inden/-1-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil-2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino-2-metilpropanamid

Intermedijar dobiven u Stupnju C (21.3 mg, 0.063 mmola) hidrogenizira se u etanolu iznad Pd/c. Ostatak dobiven poslije filtracije i koncentriranja reagira sa spojem dobivenim u Primjeru 4, Stupanj D (20.6 mg, 0.53 mmola), EDC (13.9 mg, 0.073 mmola) i HOBt (9.8 mg, 0.073 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. "Fleš" kromatografija (silika gel, metil klorid:etil acetat 3:1) daje naslovni spoj (18.2 mg, 0.31 mmola).

Stupanj E:

N-/(R)-/1,2,3,5,6,7,2',3'-oktahidrospiro-/4H-azepin-4,1'-/1H-inden-/1-il/karbonil-2-(indol-3-il)etil-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Intermedijar dobiven u Stupnju d 915.3 mg, 0.026 mmola) se tretira sa 4 N HCl/dioksan prema postupku opisanom u Primjeru 84; stupanj C. Dobiva se naslovni spoj (11.9 mg, 0.023 mmola) kao bijela čvrsta supstanca. FAB-MS 473 (M+1).

Primjer 97

N-1(R)-/3-/(metansulfonil)amino/karbonil/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid sol trifluoroktene kiseline

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester 3-/(metansulfonil)-amino/karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu naslovnog spoja iz Primjera 83 B, Stupanj B (335 mg, 1.02 mmola), u THF (4 ml) i DMF (0.05 ml) dodaje se na 0°C natrijevog hidrida (33.6 mg, 1.12 mmola) i smjesa se miješa 30 minuta. U smjesu se dodaje oksalil klorid (0.75 ml 2N, 150 mmola) i miješa se jedan sat. Smjesa se koncentrira i ostatak se suspendira u THF. U otopinu metansulfonilamida (194 mg, 1.12 mmola) u THF, dodaje se n-butil litij (0.63 ml, 1.27 mmola) i smjesa se miješa 10 minuta. Suspenzija klorida kiseline THF se tada prebacuje kanulom u sulfonamidni anjon i smjesa se miješa preko noći. Reakcija se gasi sa 1 N HCl i ekstrahira se sa etil acetatom (3x1 zap.). Etil acetatni sloj se pere sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida, suši se preko anhidriranog magnezijevog sulfata, filtrira se i koncentrira. Prečišćavanjem pomoću HPLC (LH₂₀ kolona, metanol) osigurava se naslovni spoj (242 mg, 0.586 mmola).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil ester 3-/(metansulfonil)-amino/karbonil/-1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

Naslovni spoj iz Stupnja A (238 mg, 0.58 mmola) se dodaje u suspenziju Pd/C (40 mg), provjetrava se sa vodikom i miješa se pod vodikom iz boce 3 sata. Smjesa se filtrira kroz celit i koncentrira, pri čemu dobiva naslovni spoj (231 mg, 0.586 mola).

Stupanj C:

N-1(R)-/3-/(metansulfonil)-amino/-karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)-etil/-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino/2-metilpropanamid

Jedan obrok naslovnog spoja iz Stupnja B (87 mg, 0.213 mmola) miješa se u 1:1 smjesi TFA/metilen klorida 1 sat i zatim se koncentrira i destilira dušično iz toluola (3x5 ml). Ostatak se otapa u metilen kloridu i tretira se sa EDC (162 mg, 85 mmola), HOBt (114 mg, 0.85 mmola), NMM (0.62 ml, mmol) i spojem dobivenim u Primjeru 4, Stupanj D (220 mg, 0.56 mmola), prema postupku opisanom za Primjer 1, Stupanj A, osim što se reakcija obrađuje sa IN HCl umjesto sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata. Prečišćavanjem pomoću MPLC (LH₂₀ kolona, metanol) dobiva se naslovni spoj (119 mg, 0.17 mmola).

Stupanj D:

N-1(R)-/3-/(metansulfonil)amino/karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid sol trifluoroktene kiseline

Naslovni spoj iz Stupnja C (51.5 mg, 0.075 mmola) otopi se u 1:1 smjesi TFA i metilen klorida i miješa se 1.5 sati. Otopina se koncentrira i ostatak se destilira dušično iz toluola. Prečišćavanje pomoću MPLC (LH₂₀ kolona, metanol) daje naslovni spoj (37.3 mg, 0.053 mola).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 2:1 konformeri; 1:1 smjesa diastereoizomera). 7.64-7.61 (m), 7.54 (d), 7.44 (d), 7.39-7.35 (m), 7.28-7.00 (m), 6.69-6.63 (m), 5.27-5.22 (m), 5.21-5.17 (m), 4.45-4.30 (m), 4.05-3.94 (m), 3.85-3.70 (m), 3.24(s), 3.21 (s), 3.06-2.97 (m), 2.66-2.57 (m), FAB-MS 580 (M+1).

5 Primjer 98

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-2-propil)amino/-5-fenil-1-okso-2-pentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 2

10 Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar 3-/(etoksi)karbonil/-metilen/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu trietil fosfonacetata (41.9 mmola, 9.39 g) u THF (100 ml) na 0°C, dodaje se kalij bis (trimetilsilil)amida (50.2 mmola, 0.5 M otopine). Smjesa se miješa na 0°C 45 minuta. U smjesu se dodaje otopina intermedijara iz Primjera 4, Stupanj A (10.51 g, 34.9 mmola) u THF (200 ml). Cjelokupna smjesa se miješa na 0°C jedan sat i na sobnoj temperaturi 70 sati. Dodaje se zasićena vodena otopina amonijevog klorida (50 ml) i zatim se uklanja THF. Vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom (3 x 150 ml). Spojeni etil acetatni slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Uparavanjem i prečišćavanjem pomoću "fleš" kromatografije (EtOAc: heksan = 2.8) dobiva se naslovni spoj kao bezbojno ulje (5.74 g, 44%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.28 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.82 (m, 2H), 2.85 (s, 0.8 H), 2.93 (m, 2H), 3.24 (s, 1.2 H), 4.14 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.96 (m, 0.4 H), 6.31 (m, 0.6 H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (d, 0.6H), 8.78 (d, 0.4 H).

25 Stupanj B:

1'-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

Smjesa naslovnog spoja (4.54 g, 12.2 mmola) iz Stupnja A i paladija na ugljenu (0.50 g) u MeOH/EtOAc (100 ml) hidrogenizira se pod balonom vodika 2 sata. Smjesa se tada filtrira i uparava. Ostatak i NaOH (0.98 g, 24.4 mmola) se otapaju u smjesi MeOH (40 ml) i vode (20 ml), i otopina se miješa na sobnoj temperaturi 20 sati. Metanol se uklanja i vodena otopina se razblažuje sa vodom (50 ml). Otopina se zakiseli sa 1N HCl do pH 3. Dobivena zamućena otopina se ekstrahira sa EtOAc (3 x 150 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Poslije uparavanja se dobiva bijela čvrsta supstanca (3.73 g, 89%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.08 (m 2H), 7.18 (4H).

40 Stupanj C:

1,1-dimetiletil estar 3-//2-okso-4-fenilmetiloksazolidin-3-il/karbonil/-metil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu naslovnog spoja iz Stupnja B (1.00 g, 2.90 mmola) u THF (20 ml) koji se dobro miješa, dodaje se na -78°C u toku 5 minuta trietilamin (0.49 ml, 3.4 mmola) i trimetilacetil klorid (0.39 ml, 3.19 mmola). Dobivena smjesa se miješa na -78°C 5 minuta i na 0°C 1 sat. U međuvremenu, jedna odvojena otopina (R)-(+)-4-benzil-2-oksazolidinona (0.57 g, 3.19 mmola) u THF (10 ml) se ohladi do -78°C i dodaje se zatim n-BuLi (3.84 mmola, 2.39 ml, 1.6 M otopine), i miješa se na -78°C 10 minuta. Otopina se dodaje u smjesu na -78°C i cjelokupna smjesa se miješa na -78°C 40 minuta i na 0°C 30 minuta. Dodaje se zasićena vodena otopina amonijevog klorida (10 ml) i THF se uklanja. Vodena otopina se ekstrahira sa EtOAc (3 x 50 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom i suše se preko natrijevog sulfata. Dobivaju se dva čista diastereoizomera pomoću MPLC (EtOAc/heksan 2:28) (0.29 g diastereoizomera 1 i 0.436 g diastereoizomera 2).

HPLC (Rainin Microsorb Si 80-125-C5, 1 ml/min, heksan/ izopropanol gradijent 3% do 5% 0-10 min; 5%-50% 10-15 min; 50% 15-20 min; 50%-3% 20-25 min. D₁ retenciono vrijeme 12.6 min; D₂ retenciono vrijeme 14.1 min.

Dijastereoizomer 1 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.25 (m, 9H), 4.72 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.79 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Dijastereoizomer 1 ¹H NMR (DDCl₃, 400 MH): δ 1.47 (s, 9H), 1.55 (m, 5H), 2.02 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.25 (m, 9H).

5 Stupanj D:

1'-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

10 U otopinu benzil alkohola (1.24 ml, 11.9 mmola) u THF (50 ml) na 0°C, dodaje se n-BuLi (8.96 mmola), 5.6 ml, 1.6 M). Smjesa se miješa na 0°C 15 minuta. Dodaje se otopina naslovnog spoja (3.00 g, 6.0 mmola) iz Stupnja C u THF (50 ml) i cjelokupna smjesa se miješa na 0°C 3 sata. Dodaje se zasićena vodena otopina amonijevog klorida (20 ml) i uklanja se THF. Organske otopine se ekstrahiraju sa EtOAc (3 x 150 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom i suše preko natrijevog sulfata. Fleš kromatografijom (EtOAc: heksan = 1:9) dobiva se bezbojno ulje /α_D = +7.07 (c=1.06, CH₂Cl₂). Ulje se otapa u EtOH (100 ml) i šaržira sa Pd/C (0.52 g) i vodikom (balon). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 1 sat. Naslovni spoj se dobiva filtracijom i uparavanjem u 97% prinosu (2.00 g) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 1.47 (s, 9H), 1.57 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 7.20 (m, 4H).

20

Stupanj E:

Etil ester 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

25

Otopina naslovnog spoja (2.00 g, 5.79 mmola) iz Stupnja D u EtOH (50 ml) i tionil klorid (5 ml, 57.9 mmola) se miješaju na sobnoj temperaturi 20 sati. Otopina se koncentrira u vakuumu i dušično destilira iz toluola (2x2 ml). U smjesu ostatka, dodaje se (HOBt) (1.57 g, 11.59 mmola), (2R)-N-boc-2-amino-5-fenil-pentanove kiseline (Primjer 73, Stupanj B) (1.70 g, 5.79 mmola) 4-metilmorfolina (0.76 ml, 6.96 mmola) u metilen kloridu (100 ml) na 0°C, 1- i EDC (2.22 g 11.59 mmola). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 2 sata i zatim se razblažuje sa metilen kloridom (100 ml). Otopina se pere sa vodom (50 ml), slanom otopinom, i suši se preko natrijevog sulfata. Naslovni spoj se prečišćuje pomoću "fleš" kromatografije (EtOAc:heksan=3.7) i dobiva se kao bezbojno gusto ulje (72%, 2.28 g).

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 1.25 (m, 3H), 1.43 (m, 9H), 1.52 (m, 5H), 1.65 (m, 4H), 1.89 (m, 0.5 H), 2.06 (m, 0.5 H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.05 (t, 0.5H), 3.22 (t, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.73 (d, 0.5 H), 3.81 (d, 0.5 H), 4.20 (m, H), 4.60 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 7.18 (m, 9H).

35

Stupanj F:

Etil ester 1'-/2(R)-///2-(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

40

Smjesa naslovnog spoja (2.28 g, 4.15 mmola) iz Stupnja E i klorovodika (10 ml, 4M u dioksanu) u EtOH (5 ml) miješa se na sobnoj temperaturi 3 sata. Otapalo se uklanja. U smjesu ostatka, dodaje se BOC-α-metilalanina (0.84 g, 4.15 mmola), HOBt (0.84 g, 6.2 mmola), 4-metil-morfolina u metilen kloridu (50 ml) na 0°C i EDC (1.19 g, 6.20 mmola). Cjelokupna smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 sati. Smjesa se pere sa vodom, slanom otopinom i suši se preko natrijevog sulfata. Naslovni spoj se prečišćuje pomoću "fleš" kromatografije (EtOAc: heksani = 1:1), pri čemu se dobiva bijela čvrsta supstanca (80%, 2.10 g).

45

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 1.25 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.52 (m, 14H), 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 0.5H), 2.05 (m, 0.5H), 2.40 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.04 (t, 0.5H), 3.21 (t, 0.5H), 3.62 (m, 1H), 3.75 (d, 0.5H), 3.85 (d, 0.5H), 4.18 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.95 (m, 2H), 7.18 (m, 9H).

50

Stupanj G:

Hidroklorid etil estira 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 2

55

Otopina spoja iz Stupnja F (1.60 g, 2.20 mmola) i HCl u dioksanu (20 ml) se miješa na sobnoj temperaturi 1 sat. Otapalo se uklanja, pri čemu se dobiva bijela čvrsta supstanca (100%, 1.44 g). /α_D = +7.8° (c=0.90, CH₃OH).

60

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.28 (m, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.58 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 1.90 (m, 0.5H), 2.18 (m, 0.5H), 2.47 (m, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.20 (t, 0.5H), 3.30 (t, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.81 (d, 0.5H), 3.90 (d, 0.5H), 4.17 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.20 (m, 9H). FAB-MS: 534 (M + 1).

5 Primjer 99

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 1

10 Stupanj A:

1'-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

15 Benzil estar naslovnog spoja dobiven je iz dijastereoizomera 1 iz Primjera 98, Stupanj C: /α_D = -7.00° (c = 2.53, CH₂Cl₂). Naslovni spoj je dobiven iz benzil estra kao što je opisano u Primjeru 98, Stupanj D.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.20 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

20 Stupanj B:

Etil estar 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

25 Naslovni spoj je dobiven u 78% prinosu iz Stupnja A upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj E.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.20 (m, 8H), 7.10 (m, 0.5H), 6.92 (m, 0.5H), 5.49 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.55 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (m, 3H).

30 Stupanj C:

Etil estar 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

35 Naslovni spoj je dobiven u 87% prinosu iz Stupnja B upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj F.

40 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.20 (m, 8.5H), 6.92 (m, 0.5H), 4.98 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.98 (m, 0.5H), 1.75 (m, 4.5H), 1.50 (m, 12H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (m, 3H).

Stupanj D:

45 Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 1

Naslovni spoj je dobiven u 94% prinosu iz Stupnja C upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj G.

50 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.23 (m, 8H), 7.11 (m, 0.5H), 6.97 (m, 0.5H), 4.85 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.99 (m, 0.5H), 1.77 (m, 4.5H), 1.52 (m, 12H), 1.28 (m, 3H). FAB-MS: 534 (M + 1).

Primjer 100

55 Hidroklorid 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 1

60 Otopina intermedijara 12 (0.010 g, 0.015 mmola) iz Primjera 99, Stupanj C i NaOH (0.19 g, 4.75 mmola) u H₂O/EtOH (10 ml) miješa se na sobnoj temperaturi 20 sati. EtOH se uklanja i vodena otopina se podese na pH - 3 sa 1N HCl. Zamućena otopina se ekstrahira sa EtOAc (3 x 15 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše preko natrijevog sulfata.

Otapalo se uparava i ostatak se tretira sa HCl (1 ml, 4 M u dioksanu) u toku 20 sati. Poslije uparavanja dobiva se bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MH): δ 7.21 (m, 8H), 7.10 (m, 0.5H), 6.96 (m, 0.5H), 4.45 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.00 (m, 0.5H), 1.75 (m, 4.5H), 1.60 (m, 12H).

Primjer 101

Hidroklorid benzil estra 1'-/2(R)-/2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Benzil estar 1'-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 65% prinosu iz dijastereoizomera 2 dobivenog u Primjeru 98, Stupanj C upotrebljavajući postupak opisan u prvoj polovici Primjera 98, Stupanj D.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 7.34 (m, 5H), 7.15 (m, 4H), 5.17 (d, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.00 (dt, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Stupanj B:

Benzil estar 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Intermedijar dobiven u Stupnju A miješa se u 4N HCl/dioksanu 1 sat i koncentrira i destilira dušično iz toluola. Ostatak se spaja sa (D)-N-BOC-2-amino-5-fenil-pentanovu kiselinu upotrebljavajući HOBt, NMM i EDC u metilenkloridu, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 7.18 (m, 14H), 5.47 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.80 (m, 0.5 H), 3.70 (m, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.18 (m, 0.5H), 2.95 (m, 1.5H), 2.55 (m, 3H), 2.05 (m, 0.5H), 1.86 (m, 0.5H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 8H), 1.46 (d, 9H).

Stupanj C:

Benzil estar 1'-/2-//2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-octene kiseline

Naslovni spoj se dobiva u 84% prinosu iz intermedijara dobivenog u Stupnju B upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj F.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 7.209 (m, 14H), 5.19 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.82 (d, 0.5H), 3.74 (d, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.15 (t, 0.5H), 2.95 (m, 1.5H), 2.60 (m, 4H), 2.05 (m, 0.5H), 2.88 (m, 0.5H), 2.72 (m, 2H), 1.50 (m, 14H), 1.40 (s, 9H).

Stupanj D:

Hidroklorid benzil estra 1'-/2(R)-/2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/3-octene kiseline

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju C koristeći postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj G.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MH): δ 7.20 (m, 14H), 5.20 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.88 (m, 0.5H), 3.80 (m, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.25 (m, 0.5H), 3.12 (m, 0.5H), 2.99 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.18 (m, 0.5H), 1.90 (m, 0.5H), 1.78 (m, 4H), 1.60 (m, 6H), 1.50 (m, 6H).

Primjer 102

Hidroklorid 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 2

Otopina naslovnog spoja iz Primjera 101, Stupanj C (0.155 g, 0.23 mmola) i HCl u dioksanu (4M, 2 ml) miješa se na sobnoj temperaturi 20 sati. Otapalo se uklanja. U otopinu ostatka u MeOH (10 ml) dodaje se Pd/C (0.05 g). Smjesa se šaržira sa vodikom (balon) 1 sat. Dobiva se bijela čvrsta supstanca u 79% prinosu (0.966 g) poslije uparavanja otapala. $[\alpha]_D + 6.9^\circ$ ($c = 1.02$, CH₃OH).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.15 (m, 9H), 4.46 (t, 1H), 3.90 (d, 0.5H), 3.80 (d, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.18 (m, 0.5H), 1.90 (m, 0.5H), 1.75 (m, 4H), 1.60 (m, 13H).

Primjer 103

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-octene kiseline. Dijastereoizomer 1

Stupanj A:

Etil ester 1'-/2-/2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-1-oksopropil/amino/-2-(indol-3-il)etil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-octene kiseline

Otopina intermedijara iz Primjera 99, Stupanj A (0.069 g, 0.20 mmola) u EtOH (10 ml) miješa se sa tionil kloridom 48 sati. Otapalo se uklanja i ostatak se reagira sa intermedijarom dobivenim u Primjeru 4, Stupanj D prema postupku opisanom u Primjeru 98, Stupanj E. Naslovni spoj je dobiven u 57% prinosu (0.079 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 1:2 konformera): δ 8.39 (s, 2/3H), 8.30 (s, 1/3H), 7.76 (d, 2/3H), 7.60 (d, 1/3H), 7.40 (d, 2/3H), 7.33 (d, 1/3H), 7.15 (m, 6H), 6.50 (m, 1H), 5.31 (m, 2/3H), 5.20 (m, 1/3H), 5.00 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.61 (m, 2/3H), 2.47 (m, 1/3H), 2.30 (m, 3H), 1.40 (m, 17H), 1.22 (m, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.40 (t, 1H).

Stupanj B:

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-octene kiseline

Intermedijar iz Stupnja A (0.079 g, 0.114 mmola), trifluoroctena kiselina (2 ml), anizol (2 ml) i metilen klorid (2 ml) se miješaju na sobnoj temperaturi 20 sati. Otapalo se uklanja i "fleş" kromatografira (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 90:10:1) pri čemu se dobiva bezbojno ulje. Ulje se tretira sa HCl (1 ml, 4M u dioksanu) i suši se, pri čemu se dobiva ružičasta čvrsta supstanca u 100% prinosu.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, konformeri 1:2): δ 8.31 (d, 2/3H), 8.23 (d, 1/3H), 7.64 (d, 2/3H), 7.54 (d, 1/3H), 7.47 (d, 2/3H), 7.37 (d, 1/3H), 7.12 (m, 5H), 6.63 (d, 1H), 5.28 (m, 2/3H), 5.18 (m, 1/3H), 4.39 (d, 1/3H), 4.31 (d, 2/3H), 4.25 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.90 (td, 1/3H), 1.60 (s, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.26 (m, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.40 (td, 2/3H). dab-ms: 545 (M + 1).

Primjer 104

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-octena kiselina. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Etil ester 1'-/2-/2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-1-oksopropil/amino/-2-(indol-3-il)etil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-octene kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 76% prinosu iz dijastereoizomera 2 iz Primjera 98, Stupanj D, upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 103, Stupanj A.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, rotamer 1:2): δ 8.40 (širok s, 1H), 7.72 (d, 2/3H), 7.61 (d, 1/3H), 7.17 (m, 6H), 6.54 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.04 (širok s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.90 (m, 1/3H), 1.40 (m, 16H), 1.25 (m, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.00 (m, 2/3H).

Stupanj B:

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-3-propil)amino/-3-(indol-3-il)-1-okso-3-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-oktenu kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 100% prinosu iz intermedijara dobivenog u Stupnju A upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 103, Stupanj B. $[\alpha]_D^{25} -40^\circ \text{C}$ ($c = 0.15$, CH_3OH).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, rotamer 1:2): δ 7.60 (d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (m, 6H), 6.64 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.69 (m, 1/3H), 2.58 (m, 2/3H), 2.35 (m, 2H), 2.02 (td, 1/3H), 1.62 (m, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.20 (m, 5H), 0.90 (d, 1H), 0.00 (td, 2/3H). FAB-MS: 545 ($M + 1$).

Primjer 105

1'-2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-3-propil)amino/-3-indol-3-il)-1-okso-3-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-oktenu kiselina hidroklorid. Dijastereoizomer 2

Naslovni spoj je dobiven u 56% prinosu (0.030 g) hidroliziranjem intermedijara dobivenog u Primjeru 104, Stupanj B (0.0564 g, 0.097 mmola) iz Primjera 7, Stupanj B sa NaOH u $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, a zatim zakiseljavanjem sa HCl i MPLC prečišćavanjem, $[\alpha]_D^{25} -32.6^\circ$ ($c = 0.95$, CH_3OH).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, rotamer 1:2): δ 8.29 (d, 2/3H), 8.23 (d, 1/3H), 7.60 (d, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (m, 6H), 6.65 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (t, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (m, 1/3H), 2.60 (m, 2/3H), 2.35 (m, 2H), 2.01 (m, 1/3H), 1.62 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.00 (m, 2/3H). FAB-MS: 517 ($M + 1$).

Primjer 106

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-3-propil)amino/-3-(fenilmetoksi)-1-okso-3-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-oktenu kiseline. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Etil ester 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-(fenilmetoksi)etil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-oktenu kiseline

Naslovni spoj iz Primjera 98, Stupanj D (160 mg, 0.367 mmola) se tretira sa etanolom i tionil kloridom prema postupku upotrebljenom u Primjeru 98, Stupanj E. Dobiveni proizvod se spaja na N-Boc-O-ben-D-Serin (127 mg, 0.458 mmola) sa EDC (105 mg, 0.551 mmola), HOBt (74 mg, 0.551 mmola) i NMM (0.040 ml, 0.367 mmola), radeći prema postupku opisanom u Primjeru 1 (163,917). "Fleš" kromatografija (silika gel, heksan/etil acetat 2:1) daje naslovni spoj (191 mg, 0.34 mmola).

Stupanj B:

Etil ester 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-okso-3-propil/amino/-2-fenilmetoksi)etil/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-oktenu kiseline

Intermedijar iz stupnja A (180 mg, 0.327 mmola) tretira se sa 4 N HCl kao u Primjeru 85, Stupanj A. Ostatak reagira sa Boc- α -metilalaninom (83 mg, 0.41 mmola) i NMM (0.36 ml, 0.327 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 1, Stupanj A. Naslovni spoj se dobiva poslije "fleš" kromatografije kao bijela čvrsta supstanca (157 mg, 0.249 mmola).

Stupanj C:

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-3-propil)amino/-3-(fenilmetoksi)-1-okso-3-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-oktenu kiseline. Dijastereoizomer 2

Intermedijar iz Stupnja B (68 mg, 0.11 mmola) miješa se u 4N HCl/dioksanu 2 sata. Otopina se koncentrira i destilira dušično iz toluola. Poslije sušenja pod visokim vakuumom, dobiva se naslovni spoj (56.7 mg, 0.10 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa konformera): 7.40-7.28 (m, 5H), 7.22-7.10 (m, 7/2H), 6.92-6.88 (m, 1/2H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.68-3.55 (1H), 3.88-3.18 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.18 (dt, 1/2H), 1.95 (dt, 1/2H), 1.65-1.50 (m, 10H), 1.32-1.28 (m, 3H).

Primjer 107

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-propil)amino/-3-fenilmetoksi)-1-okso-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina hidroklorid. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2-metil-1-okso-propil/amino/-2-(fenilmetoksi)etil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

Litijev hidroksid monohidrat (7.2 mg, 0.17 mmola) dodaje se u intermedijar dobiven u Primjeru 106, Stupanj B (73 mg, 0.11 mmola) u smjesi acetonitrila i vode. Reakcijska smjesa se miješa 16 sati i zatim se zakiseli sa 1N HCl. Vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom (3x1 zap.). Organski sloj se pere sa slanom otopinom, suši preko magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira, pri čemu se dobiva naslovni spoj (55.8 mg, 0.09 mmola).

Stupanj B:

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-propil)-amino/-3-fenilmetoksi)-1-okso-propil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina hidroklorid. Dijastereoizomer 2

Intermedijar iz Stupnja A (47.8 mg, 0.079 mmola) miješa se u 4 N HCl/dioksanu 2 sata. Otopina se koncentrira i destilira se dušično iz toluola. Poslije sušenja pod visokim vakuumom dobiva se naslovni spoj (38.8 mg, 0.72 mmola) kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa konformera): δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.22-7.10 (m, 9/2H), 6.92-6.88 (m, 1/2H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 3H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.40-3.18 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.15 (dt, 1/2H), 1.94 (dt, 1/2H), 1.62-1.48 (m, 10H).

Primjer 108

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-propil)amino/-5-fenil-1-okso-pentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Dijastereoizomer 1 & Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

Etil ester 1'-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 78% prinosu (0.67 g) iz naslovnog spoja (0.86 g, 2.31 mmola) iz Primjera 98, Stupanj A, hidrogenizacijom sa Pd/C pod vodikom napunjenim balonom.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.20 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.00 (td, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, 3H).

Stupanj B:

Etil ester 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-5-fenil-1-okso-pentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 80% prinosu (0.40 g) kao bezbojno ulje tretiranjem naslovnog spoja (0.34 g, 0.91 mmola) iz Stupnja A sa HCl u EtOH, a zatim kuplovanjem na spoj dobiven u Primjeru 73, Stupanj B upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj E.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.18 (m, 7H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (m, 0.5H), 6.91 (m, 0.5H), 5.48 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.50 (m, 6H), 1.40 (m, 9H), 1.25 (m, 3H).

Stupanj C:

Etil ester 1'-/2(R)-///2-(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 70% prinosu (0.32 g) iz naslovnog spoja (0.40 g, 0.73 mmola) iz Stupnja B upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj F.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 7.18 (m, 8H), 6.99 (m, 0.5H), 6.92 (m, 0.5H), 4.91 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 12H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (m, 6H).

Stupanj D:

Hidroklorid etil estra 1'-/2-(R)-ino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Dijastereoizomer 1 & Dijastereoizomer 2

Naslovni spoj je dobiven u 100% prinosu (0.126 g) iz naslovnog spoja (0.14 g, 0.22 mmola) iz Stupnja C upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj G.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MH): δ 8.12 (m, 1H), 7.20 (m, 8H), 7.04 (m, 0.5H), 6.98 (m, 0.5H), 4.45 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5 H), 2.00 (m, 0.5H), 1.78 (m, 4H), 1.60 (m, 11H), 1.29 (m, 3H). FAB-MS: 534 (M + 1).

Primjer 109

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina hidroklorid

Dijastereoizomer 1 i 2

Naslovni spoj je dobiven iz naslovnog spoja iz Primjera 108, Stupanj C upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 100, Stupanj A.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MH): δ 8.12 (m, 1H), 7.20 (m, 8H), 7.04 (m, 0.5H), 6.98 (m, 0.5H), 4.45 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 1.99 (m, 0.5H), 1.78 (m, 4H), 1.60 (m, 11H).

Primjer 110

N-dimetil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Stupanj A:

N-dimetil-1'-/2(R)-///2-(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/-amino/-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Smjesa naslovnog spoja iz Primjera 108, Stupanj C i NaOH u EtOH/H₂O miješa se na sobnoj temperaturi 20 sati. EtOH se uklanja i vodena otopina se zakiseli sa HCl.

Zamućena otopina se ekstrahira sa EtOAc (3 x 20 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Poslije uparavanja otapala, ostatak se miješa sa dimetilamin hidrokloridom i reagensima za kuplovanje upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj F, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 7.18 (m, 8H), 6.99 (m, 0.5H), 6.92 (m, 0.5H), 4.91 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.00 (m, 0.5H), 1.88 (m, 0.5H), 1.70 (m, 4H), 1.47 (m, 20H).

Stupanj B:

N-dimetil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Naslovni spoj iz Stupnja A tretira se sa HCl (4M u dioksanu) na sobnoj temperaturi 2 sata, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.13 (m, 1H), 7.18 (m, 8H), 7.03 (m, 0.5H), 6.98 (m, 0.5H), 4.48 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.08 (t, 3H), 3.01 (d, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 1.95 (m, 0.5H), 1.76 (m, 4H), 1.54 (m, 12H). FAB-MS: 533 (m + 1).

Primjer 111

N-etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Stupanj A:

N-etil-1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u Primjeru 106, Stupanj C upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 110, Stupanj A, osim što je upotrebljen dietilamin hidroklorid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.15 (m, 8H), 6.99 (m, 0.5H), 6.91 (m, 0.5H), 5.48 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.98 (m, 0.5H), 1.88 (m, 0.5H), 1.70 (m, 4H), 1.46 (m, 21H), 1.12 (m, 3H).

Stupanj B:

N-etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju A upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 110, Stupanj B.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.17 (m, 1H), 7.20 (m, 8H), 7.02 (m, 0.5H), 6.98 (m, 0.5H), 4.48 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 1.98 (m, 0.5H), 1.73 (m, 4H), 1.55 (m, 12H), 1.18 (m, 3H). FAB-MS: 533.

Primjer 112

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiseline

Stupanj A:

Etil ester 1'-/(1,1-dimetiletoksikarbonil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiseline

Smjesa naslovnog spoja (1.0388 g, 2.8 mmola) iz Primjera 98, Stupanj A, i Pd/C (0.28 g) u EtOH/EtOAc (80 ml) hidrogenizira se sa vodikom iz boce 30 minuta. Smjesa se filtrira i otapalo se uparava. U otopinu ostatka i dibrometana 90.43 ml, 6.16 mmola) u THF (20 ml) na -78°C 10 minuta, dodaje se ukapavanjem svježe pripremljena otopina litij tetrametilpiperidina (6.16 mmola) u THF (10 ml) na 0°C u toku 10 minuta. Smjesa se miješa na -78°C 10 minuta. Ukapavanjem se dodaje svježe pripremljeni litij heksametilendisilazan (5.6 mmola) u THF (10 ml) na 0°C u toku 5 minuta u smjesu na -78°C. Smjesa se tada lagano zagrijava do 0°C u kupaoni sa ledom u toku 30 minuta. U toku 10 minuta dodaje se sporo n-BuLi (10.5 ml, 16.8 mmola, 1.6M). Smjesa se miješa na 0°C 5 minuta i zagrijava se na sobnu temperaturu u toku 45 minuta. Boja otopine se mijenja sa žute do smeđe. Smjesa se tada ohladi na -78°C i ugasi (zaustavi reakcija) u otopini koja se miješa od kiselog etanola (30 ml) ukapavanjem na 0°C u toku 30 minuta. Otopina se razblaži sa EtOAc (200 ml) i pere se sa 1 N HCl (30 ml). Vodeni sloj se ekstrahira sa EtOAc (2 x 30 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Naslovni spoj je dobiven u 48% prinosu (0.522 g) kao bezbojno ulje pomoću "fleš" kromatografije (EtOAc:heksan = 1:9).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 1:1 smjesa): δ 7.20 (m, 4H), 4.12 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 4H), 1.47 (m, 10H), 1.28 (m, 3H).

Stupanj B:

Etil ester 1'-/2(R)-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiseline

Naslovni spoj je dobiven kao bezbojno ulje u 71% prinosu (0.542 g) iz naslovnog spoja (0.522 g, 1.34 mmola) iz Stupnja A upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 108, Stupanj B.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 1:1 smjesa): δ 7.20 (m, 7H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (m, 0.5H), 6.91 (m, 0.5H), 5.49 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.02 (m, 0.5H), 1.89 (m, 0.5H), 1.70 (m, 4H), 1.52 (m, 6H), 1.49 (m, 9H), 1.27 (m, 3H).

Stupanj C:

Etil ester 1'-/2(R)-//2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino/-2-metil-1-oksopropil/amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-propionske kiseline

Naslovni spoj je dobiven kao bezbojno ulje u 90% prinosu (0.556 g) iz naslovnog spoja (0.542 g, 0.96 mmola) iz Stupnja B upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 108, Stupanj C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 1:1 smjesa): δ 7.18 (m, 8H), 6.99 (m, 0.5H), 6.91 (m, 0.5H), 4.95 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.00 (m, 0.5H), 1.80 (m, 0.5H), 1.70 (m, 4H), 1.50 (m, 21H), 1.22 (m, 3H).

Stupanj D:

Hidroklorid etil estra 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiseline

Naslovni spoj je dobiven kao bijela čvrsta supstanca u 100% prinosu (0.086 g) iz naslovnog spoja (0.0955 g, 0.15 mmola) iz Stupnja C upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 108, Stupanj D.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 1:1 smjesa): δ 7.18 (m, 7H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 0.5H), 6.98 (m, 0.5H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (m, 0.5H), 1.95 (m, 0.5H), 1.72 (m, 4H), 1.50 (m, 12H), 1.25 (m, 3H). FAB-MS: 548 (M + 1).

Primjer 113

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionska kiselina hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven, iz naslovnog spoja iz Primjera 112 upotrebljavajući postupak opisan u primjeru 109, Stupanj A, kao bijela čvrsta supstanca.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, 1:1 smjesa): δ 7.18 (m, 8H), 7.02 (m, 0.5H), 6.98 (m, 0.5H), 4.45 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 1.98 (m, 0.5H), 1.75 (m, 4H), 1.60 (m, 12H). FAB-MS: 520 (M + 1).

Primjer 114

N-/1(R)-/3-(metiltio)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-3,4-dihidro-3-(R)(S) hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin

U otopinu intermedijara dobivenog u Primjeru 4, Stupanj A (1.50 g, 5.00 mmola) u anhidriranom MeOH (60 ml) na 0°C dodaje se NaBH₄ (0.23 g, 5.98 mmola). Cjelokupna smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 2 sata. MeOH se uklanja i

dodaje se 1 N NaOH (50 ml). Vodena otopina se ekstrahira sa EtOAc (3 x 150 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom i suše se preko natrijevog sulfata. Poslije uklanjanja otapala dobiva se naslovni spoj u 100% prinosu (1.52 g) kao bijela čvrsta supstanca. Spoj se upotrebljava za slijedeći stupanj bez prečišćavanja.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MH): δ 7.20 (m, 4H), 5.29 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H), 1.50 (m, 13H).

Stupanj B:

1,1-dimetil estar 3-metiltio-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

10

U otopinu naslovnog spoja (1.50 g, 4.95 mmola) iz Stupnja A u metilen kloridu (50 ml) dodaje se TsCl (1.06 g, 5.4 mmola), Et_3N (0.76 ml, 5.4 mmola) i katalitička količina dimetilaminopiridina. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 sati. Dodaje se voda i smjesa se ekstrahira sa EtOAc (3 x 50 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Poslije uklanjanja otapala dobiva se bijela čvrsta supstanca. Smjesa ove bijele čvrste

15

supstance i natrijevog tiometoksida (0.42 g, 5.94 mmola) u DMF (20 ml) miješa se na 50 - 60°C 24 sata. Dodaje se voda i smjesa se ekstrahira sa EtOAc (3 x 100 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa vodom, slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Naslovni spoj se dobiva u 54% prinosu (0.89 g) kao bezbojno ulje poslije "fleš" kromatografije (EtOAc:heksan = 1:9).

20

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MH): δ 7.28 (m, 4H), 4.30 (t, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.58 (dd, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.28 (t, 1H).

Stupanj C:

25

N-{1(R)-/3-(metiltio)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-/(1,1-dimetiletoksi-karbonil/amino/-2-metil propanamid

Smjesa spoja dobivenog u Stupnju B (0.86 g, 2.58 mmola), koncentrirane HCl (6 ml), MeOH (10 ml), i vode (3 ml) miješa se na sobnoj temperaturi 2 sata. Otapalo se uklanja i ostatak se suši pod visokim vakuumom. Ostatak se kupluje za intermedijar dobijen u Primjeru 4, Stupanj D (0.97 g, 2.58 mmola) pod uvjetima opisanim u Primjeru 1, Stupanj A. Naslovni spoj je dobiven u 78% prinosu (1.22 g) kao gusto ulje poslije "fleš" kromatografije (EtOAc:heksan = 1:1).

30

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MH), 1:1 smjesa, 1:2 konformera): δ 8.14 (s, 1/3H), 8.08 (s, 2/3H), 7.76 (d, 2/3H), 7.60 (m, 1/3H), 7.20 (m, 7H), 7.07 (m, 1/3H), 6.50 (m, 2/3H), 5.29 (m, 2/3H), 5.20 (m, 1/3H), 4.99 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.18 (m, 5/3H), 2.91 (m, 1/3H), 2.59 (m, 2/3H), 2.50 (m, 1/3H), 2.28 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.79 (1H), 1.57 (s, 4H), 1.46 (m, 14H), 1.00 (m, 2H), 0.31 (m, 2/3H), 0.10 (m, 1/3H).

35

Stupanj D:

40

N-1(R)-/3-(metiltio)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju C kao ružičasta čvrsta supstanca upotrebljavajući postupak iz Primjera 103, Stupanj B.

45

^1H NMR (CD_3OD , 400 MH, 1:1 smjesa, 1:2 konformera) δ 7.62 (m, 2/3H), 7.55 (d, 1/3H), 7.43 (d, 1/3H), 7.39 (m, 2/3H), 7.30 (m, 1/3H), 7.17 (m, 6H), 6.64 (m, 2/3H), 5.25 (m, 2/3H), 5.19 (m, 1/3H), 4.36 (m, 1H), 4.22 (m, 1/3H), 4.18 (m, 2/3H), 3.76 (m, 1H), 3.34 (m, 1/3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (m, 2/3H), 2.61 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.92 (d, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 5H), 1.51 (d, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.30 (m, 2/3H), 0.09 (m, 1/3H). FAB-MS: 505 (M+1).

50

Primjer 115

55

N-1(R)-/3-(metilsulfonyl)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

60

N-1(R)-/3-(metilsulfonyl)-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-/(1,1-dimetiletoksi) karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Naslovni spoj je dobiven oksidacijom spoja dobivenog u Primjeru 114, Stupanj C sa mCPBA u metilen kloridu na -78°C i zatim prečišćavanjem pomoću "fleş" kromatografije na koloni.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH, 1:1 smjesa, 1:3 konformeri): δ 8.38 (d, 2/3H), 8.30 (s, 1/3H), 7.72 (m, 2/3H), 7.55 (m, 4/3H), 7.20 (m, 6H), 7.08 (m, 1/3H), 6.52 (d, 1/3H), 6.45 (d, 1/3H), 5.25 (m, 1H), 4.99 (širok s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.49 (m, 15H), 1.15 (m, 1H), 0.20 (m, 2/3H), 0.02 (m, 1/3H).

Stupanj B:

N-1(R)-/3-(metilsulfonyl)-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]-karbonil/-2-(indol-3-il/etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz spoja dobivenog u Stupnju A upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 103, Stupanj B.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MH, 1:1 smjesa, 1:2 konformera): δ 8.32 (m, 2/3H), 8.25 (m, 1/3H), 7.30 (m, 8H), 6.70 (m, 1H), 5.29 (m, 2/3H), 5.20 (m, 1/3H), 4.81 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.65 (s, 5H), 1.50 (s, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.89 (m, 1H), 0.22 (m, 2/3H), 0.08 (m, 1/3H). FAB-MS: 537 (M+1).

Primjer 116

N-1-/3-(metoksi)karbonil/-piridil-2-il/spiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]/karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar 3-(trimetilstanil)spiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

Smjesa intermedijara dobivenog u Primjeru 80, Stupanj A (2.00 g, 4.6 mmola), LiCl (1.27 g 30 mmola), heksametilikalaja (1.51 g, 4.6 mmola) i 10% mola tetrakis(trifenilfosfin)-paladija (0.53 g, 0.46 mmola) u THF miješa se na 60°C 24 sati pod duškom. Dodaje se voda (20 ml) i vodena faza se ekstrahira sa EtOAc (3 x 40 ml). Spojeni EtOAc slojevi se peru sa slanom otopinom, i suše se preko natrijevog sulfata. Dobiva se naslovni spoj kao bezbojno ulje u 605 prinosu (1.24 g) poslije "fleş" kromatografije (EtOAc : heksan = 2:8).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 7.22 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (m, 2H), 0.30 (s, 3H).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar N-1-/3-/2-metoksikarbonil/piridil/spiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

Smjesa naslovnog spoja (0.25 g, 0.56 mmola) iz Stupnja A, metil-2-brompiridinij-3-karboksilata (0.121 g, 0.56 mmola) i 10% mola tetrakis (trifenilfosfin)paladija (64.7 mg) u toluolu (20 ml) zagrijava se pri refluksu 24 sati. Otopina se razblažuje sa metilen kloridom (50 ml) i pere se sa vodom, slanom otopinom i suši se preko natrijevog sulfata. Naslovni spoj se dobiva u 36% prinosu (85 g) kao čvrsta supstanca poslije "fleş" kromatografije (EtOAc : heksan = 3:7).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 8.81 (1H), 8.15 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.47 (m, 11H).

Stupanj C:

1,1-dimetiletil estar /1-/3-/(3-metoksi)-karbonil/piridin-2-il/spiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il]/karbonil/-4-fenilbutil/-karbaminske kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 78% prinosu (0.106 g) iz naslovnog spoja iz Stupnja B (0.096 g) pod uvjetima kuplovanja opisanim u Primjeru 98, Stupanj E.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MH): δ 8.82 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 9H), 6.95 (d, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.96 (d, 0.5H), 3.88 (d, 0.5H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (t, 0.5H), 3.29 (t, 0.5H), 3.00 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.10 (m, 0.5H), 1.98 (m, 0.5H), 1.75 (m, 4H), 1.54 (m, 3H), 1.47 (d, 9H).

Stupanj D:

N-1-/-/3-/(3-metoksi)karbonil/piridin-2-il/-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-2-/(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Naslovni spoj je dobiven u 84% prinosu (0.101 g) iz naslovnog spoja iz Stupnja C (0.106 g) pod uvjetima kuplovanja opisanim u Primjeru 1, Stupanj F.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.80 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18 (m, 9H), 6.92 (d, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.98 (d, 0.5H), 3.89 (d, 0.5H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (t, 0.5H), 3.23 (t, 0.5H), 2.98 (t, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.10 (m, 0.5H), 1.98 (m, 0.5H), 1.75 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.48 (m, 15H).

Stupanj E:

N-1-/-/3-(metoksi)karbonil/piridin-2-il/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven u 100% prinosu iz naslovnog spoja iz Stupnja D, upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj G.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.00 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.20 (m, 10H), 4.60 (m, 1H), 4.12 (d, 0.5H), 4.00 (d, 0.5H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.35 (m, 0.5H), 2.10 (m, 0.5H), 1.72 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 1.50 (m, 4H).

Primjer 117

N-1-/-/3-/(3-karboksilna kiselina/piridin-2-il/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven hidrolizom naslovnog spoja iz Primjera 16, Stupanj D sa LiOH u MeOH/H₂O na sobnoj temperaturi 20 sati i zatim deprotekcijom sa HCl/dioksan 2 sata.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MeOH): δ 8.98 (m, 1H), 8.22 (m, 0.5H), 8.10 (m, 0.5H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (m, 10H), 4.60 (m, 1H), 4.10 (m, 0.5H), 4.00 (m, 0.5H), 3.50 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.35 (m, 0.5H), 2.10 (m, 0.5H), 1.80 (m, 4H), 1.56 (m, 10H). FAB-MS: 567 (m+1).

Primjer 118

N-1-/-/3-2-etoksikarbonil/fenil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester 3-2-/(etoksi)karbonil/fenil/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 47% prinosu (0.181 g) iz naslovnog spoja iz Primjera 116, Stupanj H (0.40 g, 0.89 mmola) i etil 2-brombenzoata (0.225 g, 0.98 mmola) upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 114, Stupanj B.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 0.83 (t, 3H).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil ester 1-/-/3-/(2-etoksi)karbonil/fenil/-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-karbaminske kiseline

Naslovni spoj je dobiven u 84% prinosu (0.208 g) iz naslovnog spoja iz Stupnja A (0.176 g, 0.41 mmola) upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 101, Stupanj B.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.38 (t, 0.5H), 3.28 (t, 0.5H), 3.00 (m, 1H), 2.62 (n, 2H), 2.10 (m, 0.5H), 1.97 (m, 0.5H), 1.74 (m, 4H), 1.47 (m, 12H), 0.84 (m, 3H).

Stupanj C:

N-/1-/-/3-/-/2-etoksikarbonil/fenil/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-2-/(1,1-dimetiletoksi) karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Naslovni spoj je dobiven u 93% prinosu (0.22 g) iz naslovnog spoja iz Stupnja B (0.208 g, 0.34 mmola) upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj F.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18 (m, 8H), 6.99 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.37 (t, 0.5H), 3.25 (t, 0.5H), 2.99 (t, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.50 (m, 19H), 0.83 (t, 3H).

Stupanj D:

N-/1-/-/3-/-/2-etoksikarbonil/fenil/-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il/karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven kao bijela čvrsta supstanca iz naslovnog spoja iz Stupnja C upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj G.

¹H NMR (CD₃OH, 400 MHz): δ 7.93 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.19 (m, 8H), 6.90 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 6H), 1.62 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 0.89 (m, 3H). FAB-MS; 594 (m+1).

Primjer 119

N-/1-/-/3-/-/(2-etoksi)karbonil/fenil/-2,3'-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1-/-/3-/-/(2-etoksi)karbonil/fenil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil-4-fenilbutil/-2-/(1,1-dimetiletoksi)-karbonil/amino-2-metilpropanamid

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u Primjeru 116, Stupanj C u 90% prinosu (0.086 g) hidrogenizacijom sa Pd/C u EtOH pod vodikom napunjenim balonom.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 1:1 smjesa): δ 7.87 (9m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 10H), 6.90 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.08 (m, 0.5H), 4.93 (m, 0.5H), 4.57 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 24H).

Stupanj B:

N-/1-/-/3-/-/(2-etoksi)karbonil/fenil/-2,3'-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz spoja dobivenog u Stupnju A kao bijela čvrsta supstanca upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 98, Stupanj G.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.83 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18 (m, 10H), 6.85 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.27 (m, 0.5H), 2.00 (m, 0.5H), 1.76 (m, 5H), 1.62 (m, 6H), 1.39 (m, 3H).

Primjer 120

N-etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid. Dijastereoizomer 2

Stupanj A:

N-etil-1'-/2(R)-/(2-(1,1-dimetiletoksi)karbonil/-amino/-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/3-acetamid hidroklorid

Naslovni spoj iz Primjera 101, Stupanj C (0.12 g) se hidrogenizira i dobijena kiselina se kupluje (veže) na etilamin prema postupku opisanom u Primjeru 110, Stupanj A.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.20 (m, 9H), 5.40 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 0.5H), 3.05 (m, 0.5H), 2.65 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 0.5H), 1.88 (m, 0.5H), 1.73 (m, 2H), 1.47 (m, 23H), 1.13 (m, 3H).

Stupanj B:

N-etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-okso-2-propil)-amino/-5-fenil-1-okso-2-pentil/-2,3-dihidrospiro-1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid hidroklorid

Naslovni spoj je dobiven iz naslovnog spoja iz Stupnja A upotrebljavajući postupak opisan u Primjeru 110, Stupanj B.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.15 (t, 1H), 7.18 (m, 9H), 4.46 (t, 1H), 3.91 (d, 0.5H), 3.81 (d, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.70 (m, 5H), 2.25 (m, 1.5H), 1.90 (m, 0.5H), 1.78 (m, 4H), 1.60 (m, 13H), 1.18 (m, 3H). FAB-MS: 533 (M+1).

Primjer 121

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-2-(3',5'-dimetoksifenil)metiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz 3,5-dimetoksibenzil klorida (559 mg, 3.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 140, Stupanj A, i zatim postupkom iz Primjera 40, Stupanj B, pri čemu se dobiva 80 mg naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.18-7.08 (m, 3 1/2H), 6.80 (d, 7 Hz, 1/2H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1/2H), 6.39 (s, 1/2H), 5.16 (t, 5 Hz, 1H), 4.50 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.90-1.52 (m, 4H), 1.63 (s, 3/2H), 1.60 (s, 9/2 H). FAB-MS: 510.8 (M+1).

Primjer 122

N-/1(R)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)-karbonil/-2-(3',5'-bis(trifluorometil)fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Dobiven je iz 3,5-bis(trifluorometil)benzil klorida (787 g, 3.0 mmola) postupkom opisanim u Primjeru 40, Stupanj A i Primjeru 40, Stupanj B, pri čemu se dobiva 106 mg naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD smjesa konformera): 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20-7.03 (m, 3 1/2H), 6.74 (d, 7 Hz, 1/2H), 5.25 (t, 7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 4H), 1.64 (s, 3/2H), 1.60 (s, 3/2H), 1.59 (s, 3/2H), 1.58 (s, 3/2H). FAB-MS: 586.7 (M+1).

Primjer 123

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-1'-il)karbonil/-2-(2'-piridotio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

Metil ester N-acetil-S-(2-piridil)-(D, L)-cisteina

U otopinu 2-merkaptopiridina (244 mg, 2.2 mmola) u 3 ml acetonitrila dodaje se metil acetamidoakrilat (286 mg, 2.0 mmola) i kalijev karbonat (552 mg, 4.0 mmola) na sobnoj temperaturi. Otopina se zagrijava na 50°C 16 sati i zatim se sipa u vodu. Smjesa se ekstrahira sa metilen kloridom. Organski slojevi se suše preko natrijevog sulfata i koncentriraju. Prečišćavanjem kromatografijom (silika gel, metilen klorid/metanol = 15/1) dobiva se 250 mg (50%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ smjesa konformera): 8.42 (d, 5 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.52 (td, 7, 2 Hz, 1H), 7.25 (d, 7 Hz), 7.06 (td, 5, 2 Hz), 4.77 (m, 1H) -3.73 (s, 3H), 3.62 (d, 8 Hz, 1H), 3.58 (d, 8 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(2'-piridotio)etil/
karbaminske kiseline

Otopina intermedijara dobivenog u ovom Primjeru, Stupanj A (250 mg, 0.98 mmola) u 1 ml metanola i 1 ml 12N klorovodične kiseline refluksira se 16 sati, i zatim se koncentrira. U ostatak u 1 ml 1N vodene otopine natrijevog hidroksida dodaje se di-t-butildiokarbonat u 1 ml 1,4-dioksana na sobnoj temperaturi. Poslije 24 sati, smjesa se razblažuje sa etil acetatom i zakiseljava se sa 0.5 N klorovodičnom kiselinom do pH = 2.0. Organski sloj se suši preko natrijevog sulfata, filtrira i koncentrira. Ostatku u 10 ml metilen klorida dodaje se spiro/1H-indan-1,4'-piperidin/hidroklorid (233 mg, 1.0 mmola), EDC, HOBt, i trietilamin (140 ml, 1.0 mmola). Reakcija se miješa četiri sata i sipa se u vodu. Smjesa se ekstrahira sa etil acetatom i organski ekstrakt se suši (Na₂SO₄) i zatim se uparava. Ostatak se pročišćuje kromatografijom (silika gel), pri čemu se dobiva 160 mg (34%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, smjesa diastereoizomera i konformera): 8.36 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22-6.93 (m, 6H), 5.55 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.65-4.14 (m, 2H), 3.75-3.22 (m, 3H), 2.95 (t, 7 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.10 (t, 7 Hz, 2H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

Stupanj C:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(2'-piridotio)-etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Dobiven je iz intermedijara dobivenog iz ovog Primjera, Stupanj B (160 mg, 0.34 mmola), postupkom opisanim u Primjeru 38, Stupanj C, pri čemu se dobiva 112 mg (57%) naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD, smjesa diastereoizomera i konformera). 8.41 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33-7.10 (m, 6H), 5.28 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.94 (t, 7 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.03-1.55 (m, 4H), 1.63 (s, 3/2H), 1.60 (s, 3/2H), 1.59 (s, 3/2H), 1.58 (s, 3/2H). FAB-MS: 453.5 (M+1).

Primjer 124

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2(R,S)-/(2'-piridosulfinil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid i N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/-2H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(R,S)-/(2'-piridosulfinil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Otopini N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(2'-piridotio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetata (81 mg, 0.143 mmola) u 0.5 ml TFA, dodaje se sporo 30% vodikov peroksid (20.4 ml) na 0°C. Poslije miješanja preko noći, reakcijska smjesa se koncentrira i pročišćuje se preparativnom tankoslojnom kromatografijom (silika gel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 15/1/0.1). Izolirana su tri spoja. Sva ova tri spoja se zakiseljavaju sa HCl u etru, pri čemu se dobivaju hidrokloridne soli.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, polarniji sulfoksid, smjesa diastereoizomera i konformera): 8.70 (m, 1 1/2 H), 8.12 (t, 7 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 3 1/2H), 5.49 (m, 1H), 4.42 (d, 13 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.93 (t, 7 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.90-1.54 (m, 10H). FAB-MS: 469.5 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, manje polarni sulfoksid, smjesa diastereoizomera i konformera): 8.69 (m, 1H), 8.54 (m, 1/2H), 8.09 (t, 7 Hz, 1H), 7.96 (t, 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 3 1/2H), 5.54 (m, 1H), 4.46 (dd, 12, 1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.36 (dd, 13, 8 Hz, 2H), 2.94 (t, 7 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.56 (s, 3/2H), 1.55 (s, 3/2H), 1.43 (s, 3/2H), 1.40 (s, 3/2 H). FAB-MS: 469.5 (M+1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, sulfon, smjesa diastereoizomera i konformera): 8.77 (m, 1H), 8.70 (m, 1/2H), 8.13 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 3 1/2H), 5.51 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.93 (t, 7 Hz, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.60 (s, 3/2H), 1.57 (s, 3/2H), 1.55 (s, 3H). FAB-MS: 485.6 (M+1).

Primjer 125

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(ciklopropilmetiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar N-/1(R, S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(ciklopropilmetiltio) etil/karbaminske kiseline

Naslovni spoj (166 g) je dobiven iz d-cisteina prema postupku danom u Primjeru 61, Stupanj A sa tim izuzetkom što je brommetil ciklopropan upotrebljen umjesto 2-jodpropana.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 1:1 smjesa konformera): 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.0 (m, 1H), 1.44 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.5-2.0 (m, 5H), 2.11 (t, 7 Hz, 2H), 2.53 (t, 7 Hz, 2H), 2.8-3.05 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), FAB-MS izračunato za C₂₅H₃₆N₂O₃S 444; nađeno 445 (M+H).

Stupanj B:

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(ciklopropilmetiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj je dobiven iz 166 mg intermedijara dobivenog u Stupnju A i 91 mg BOC- α -metil alanina prema postupku opisanom u Primjeru 61, Stupanj B.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.2 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.5-2.0 (m, 10H), 2.13 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.75-3.1 (m, 5H), 3.3-3.5 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H). FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₅N₃O₂S 429; nađeno 430 (M+H).

Primjer 126

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(ciklopropilmetilsulfinil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Otopina intermedijara dobivenog u Primjeru 125, Stupanj A u 5 ml 1:1 TFA/CH₂Cl₂ miješa se 1 sat. Otopina se koncentrira pod vakuumom i destilira dušično 2 puta iz toluola. Ostatak se otapa u 10 ml CH₂Cl₂ i ohladi se na 0°C. Dodaju se EDC, HOBt, NMM i α -metilalanin i otopina se miješa 16 sati dok se postepeno zagrijava do sobne temperature. Otopina se sipa u etil acetat i pere se jedno za drugim sa 1N NaHSO₄ (vod), vodom, zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i slanom otopinom. Organska faza se suši preko anhidriranog MgSO₄, filtrira i koncentrira. Materijal se pročišćuje "fles" kromatografijom (25 x 150 mm, silika gel, 60% etil acetata u heksanima). Otopina od 26.5 mg ovog materijala u 2 ml metanola tretira se sa otopinom od 22 mg NaIO₄ u 1 ml vode i miješa se 1 sat. Smjesa se sipa u etil acetat i pere se jedno za drugim sa 1N vodenom otopinom NaHSO₄, vodom, zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃ i slanom otopinom. Organska faza se suši preko anhidriranog MgSO₄, filtrira i koncentrira. Materijal se pročišćuje "fles" kromatografijom (25 x 150 mm, silika gel, 0-5% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu se dobiva 22 mg (81%) željenog intermedijara. Otopina ovog materijala u 1 ml CH₂Cl₂ i 1 ml TFA se miješa 1 sat i zatim se koncentrira, pri čemu se dobiva 25 mg naslovnog spoja.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.43 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.3 (m, 1H), 1.5-2.2 (m, 12H), 2.7-3.5 (m, 8H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.64 (d, 7 Hz, 1/2H), 7.05-7.25 (m, 4H), FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₅N₃O₃S 445; nađeno 446 (M+H).

Primjer 127

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil-2-/(ciklopropilmetilsulfonil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj (22 mg) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Primjeru 125, Stupanj A prema postupku opisanom u Primjeru 126, sa tim izuzetkom što je upotrebljeno 115 mg OXONE umjesto NaIO₄.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.46 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.5-2.2 (m, 12H), 2.8-3.0 (m, 1H), 2.94 (t, 6 Hz, 2H), 3.12 (t, 6 Hz, 2H), 3.3-3.83 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₅N₃O₄S 461; nađeno 462 (M+H).

Primjer 128

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(2-metil-1-propeniltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

1,1-dimetiletil ester N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(2-metil-1-propeniltio)etil/karbaminske kiseline

Naslovni spoj (438 mg) je dobiven iz d-cisteina prema postupku danom u Primjeru 61, Stupanj A sa tim izuzetkom što je upotrebljen 3-brom-2-metil propen umjesto 2-jodpropana.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, 1:1 smjesa konformera): 1.45 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.62 (s, 3H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.6-3.4 (m, 10H), 4.0 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.5 (m, 1H), 7.1-7.26 (m, 4H). FAB-MS izračunato za C₂₅H₃₆N₂O₃S 444; nađeno 445 (M+H).

Stupanj B:

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(2-metil-1-propeniltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj (17.2 mg) je dobiven iz 438 mg intermedijara dobivenog u Stupnju A i 240 mg BOC- α -metilalanina prema postupku opisanom u Primjeru 61, Stupanj B.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.5-1.9 (m, 9H), 1.62 (s, 3H), 2.14 (m, 3H), 2.65-3.43 (m, 10H), 4.07 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 7.05-7.1 (m, 4H), FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₅N₃O₂S 429; nađeno 430 (M+H).

Primjer 129

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(2-metil-1-propenilsulfinil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj (42.7 mg) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Primjeru 128, Stupanj A prema postupku danom u Primjeru 126.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.55-1.65 (m, 8H), 1.70-2.0 (m, 5H), 2.1-2.17 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 3H), 3.07-3.67 (m, 5H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.47-5.08 (m, 1H), 5.08-5.14 (m, 2H), 5.42-5.46 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 4H). FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₅N₃O₃S 445; nađeno 446 (M+H).

Primjer 130

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(2-metil-1-propenilsulfonyl)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj je dobiven iz intermedijara dobivenog u Primjeru 128, Stupanj A prema postupku danom u Primjeru 129, sa tim izuzetkom što je upotrebljeno 86 mg OXONE umjesto NaIO₄.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.49-2.19 (m, 12H), 1.96 (s, 3H), 2.87-3.0 (m, 3H), 3.25-4.1 (m, 6H), 4.44-4.5 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H), FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₅N₃O₄S 461; nađeno 462 (M+H).

Primjer 131

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(2-metilpropiltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

U otopini proizvoda dobivenog u Primjeru 128, Stupanj B u 2 ml metanola dodaje se oko 50 mg 10% Pd na ugljenu. Ova smjesa se miješa 16 sati pod 1 atm. vodika i zatim se filtrira kroz celit i koncentrira, pri čemu se dobiva 6.9 mg naslovnog spoja.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): .97-1.01 (m, 4H), 1.1-1.43 (m, 2H), 1.56-1.96 (m, 11H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.43-2.5 (m, 2H), 2.75-3.03 (m, 4H), 3.29-3.43 (m, 4H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 5.06 (t, 6 Hz, 1H), 5.08-5.14 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 4H). FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₇N₃O₂S 431; nađeno 432 (M+H).

Primjer 132

N-/1(S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(2-metilpropilsulfonyl)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Naslovni spoj je dobiven iz proizvoda dobivenog u Primjeru 130 prema postupku danom u Primjeru 131.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.21 (m, 5H), 1.43-1.45 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 7H), 1.7-2.17 (m, 5H), 2.34 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2.5H), 3.1 (m, 1.5H), 3.3-3.75 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 4H). FAB-MS izračunato za C₂₄H₃₇N₃O₄S 463; nađeno 464 (M+H).

Primjer 133

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(feniltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Stupanj A:

Naslovni spoj je dobiven iz 1.29 g N-acetil-S-fenil-D,L-cisteina i 1.28 g spiroindan hidroklorida prema postupku danom u Primjeru 38, Stupanj B.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.35-2.12 (m, 9H), 2.7-2.95 (m, 3H), 3.1-3.35 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 7.05-7.48 (m, 9H). FAB-MS izračunato za C₂₄H₂₈N₂O₂S 408; nađeno 409 (M+H).

Stupanj B:

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-/(feniltio)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Otopina intermedijara dobivenog u Stupnju A u 100 ml metanola i 100 ml koncentrirane vodene otopine HCl refluksira se 16 sati. Otopina se koncentrira i dušično destilira 2 puta iz benzola. U otopinu ove soli u 50 ml CH₂Cl₂ dodaje se 1.0 g BOC- α -metil alanina, NMM, EDC i HOBt. Ova otopina se miješa 16 sati i zatim se sipa u 700 ml etil acetata i pere se sa 1 N vodenom otopinom NaHSO₄, H₂O i zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃. Organski sloj se suši preko MgSO₄, filtrira i koncentrira. Materijal se pročišćuje pomoću MPLC (40% EtOAc/heksan, silika gel), pri čemu se dobiva 633 mg BOC-zaštićenog intermedijara. BOC zaštitna grupa se uklanja iz 77.6 mg ovog intermedijara miješanjem u 1 ml CH₂Cl₂ i 1 ml TFA 1 sat i zatim koncentriranjem, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.39-1.75 (m, 10H), 2.03-2.2 (m, 2H), 2.75-2.93 (m, 3H), 3.13-3.4 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.05-7.5 (m, 9H), FAB-MS izračunato za C₂₆H₃₃N₃O₂S 451; nađeno 452 (M+H).

Primjer 134

N-/1(R,S)-/(2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-/(fenilsulfinil)etil/-2-amino-2-metilpropanamid trifluoracetat

Otopina od 84 mg BOC-zaštićenog intermedijara sintetiziranog u Primjeru 133, Stupanj B u 2 ml metanola tretira se sa otopinom od 67 mg NaIO₄ u 1 ml vode. Poslije 1 sata otopina se sipa u 200 ml etil acetata i pere se sa vodom. Organski sloj se suši preko MgSO₄, filtrira i koncentrira. Materijal se pročišćuje "fleş" kromatografijom (60% EtOAc/heksan), pri čemu se dobiva 14.9 mg (17%) željenog intermedijara. Otopina ovog materijala u 2 ml 1:1 TFA:CH₂Cl₂ miješa se 1 sat i zatim se koncentrira, pri čemu se dobiva naslovni spoj (16 mg, oko 100%).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.3-1.9 (m, 10H), 2.03-2.2 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 3H), 3.15-3.4 (m, 3H), 3.7-3.97 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.26-5.45 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.6-7.78 (m, 5H). FAB-MS izračunato za C₂₆H₃₃N₃O₃S 467; nađeno 468 (M+H).

Primjer 135

N-/1(R)-/2,3-dihidro-3-/(metilamino)karbonil/amino/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar 3-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U smjesu intermedijara dobivenog u Primjeru 4, Stupanj A (850 mg, 2.80 mmola) i hidroksilamin hidroklorida (2.1 g, 29.5 mmola) u etanolu (8 ml) i vodi (8 ml) dodaje se 10% otopine natrijevog hidroksida i smjesa se miješa preko noći. pH se podesi na 12 sa natrijevim hidroksidom i smjesa se ekstrahira sa etil acetatom (5x1 zap.). Organski slojevi se suše preko natrijevog sulfata, filtriraju i koncentriraju pri čemu se dobiva oksim. Sirovi proizvod (700 mg, 2.20 mmola) se dodaje u suspenziju paladij hidroksida (350 mg) u octenoj kiselini (3.0 ml). Smjesa se provjetrava sa vodikom i miješa se pod atmosferom vodika 14 sati. Smjesa se filtrira kroz celit, koncentrira i dušično destilira iz toluola pri čemu se dobiva naslovni spoj (623 mg, 2.09 mmola).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar 2,3-dihidro-3-((metilamino)karbonil/amino/spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U smjesu intermedijara dobivenog u Stupnju A (263 mg, 0.865 mmola) i trietilamina (0.145 ml, 1.03 mmola) u metilen kloridu dodaje se metilizocijanat (0.061 ml, 1.03 mmola). Reakcijska smjesa se miješa preko noći i zatim se nanosi na kolonu "fleš" kromatografije. "Fleš" kromatografija (silika gel, metilen klorid/etil acetat 1:1) daje naslovni spoj (206 mg, 0.57 mmola).

Stupanj C:

N-1(R)-/2,3-dihidro-3-((metilamino)karbonil/-amino/-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-((1,1-dimetiletoksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj iz Stupnja B (125 mg, 0.348 mmola) se miješa 1 sat u smjesi metilen klorida i TFA (1:1). Otopina se tada koncentrira i dušično destilira iz toluola (3 x 10 ml). Ostatak reagira sa spojem dobivenim u Primjeru 4, Stupanj D (145 mg, 0.38 mmola), EDC (86.4 mg, 0.45 mmola), HOBt (61.0 mg, 0.45 mmola), i NMM (0.42 ml, 0.383 mmola) u metilen kloridu prema postupku upotrebljenom za Primjer 1, Stupanj A, pri čemu se dobiva naslovni spoj (78 mg 0.125 mmola).

Stupanj D:

N-1(R)-/2,3-dihidro-3-((metilamino)karbonil/-amino/-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Naslovni spoj (49.1 mg, 0.88 mmola) je dobiven iz intermedijara dobivenog u Stupnju C (68 mg, 0.10 mmola) prema postupku opisanom u Primjeru 4, Stupanj F.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 1:1 smjesa diastereoizomera): 7.40-7.13 (m), 6.93-6.92 (m), 6.80-6.78 (m), 5.29-5.13 (M), 4.62-4.45 (m), 4.15-4.02 (m), 3.80-3.65 (m), 2.96-2.70 (m), 2.25-2.15 (m), 2.05-1.90 (m), 1.75-1.45 (m). FAB-MS: 522 (M+1).

Primjer 136

Dobivanje N-1(R)-/3-((metilsulfonyl)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(metilsulfonyl)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Jedan uzorak 1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidina), dobiven hidrogenizacijom od 500 mg oksima (1.58 mmola) kao u Primjeru 135, Stupanj A, u 3.5 ml metilen klorida koji sadrži 475 mg DMAP (2.46 x 1.58 mmola), 550 λ trietilamina (2.51 x 1.58 mmola) miješa se pod dušikom u kupatilu sa ledom dok se dodaje ukapavanjem otopina od 270 λ metansulfonyl klorida (2.2 x 1.58 mmola) u 3 ml metilen klorida u toku 2-3 minuta.

Suspenzija se skladišti u toku noći i frižideru. Tada se pere dva puta sa vodom, suši se sa magnezijevim sulfatom i koncentrira pod smanjenim tlakom do gume. Preparativna TLC četiri 8" x 8" x 1.000 μ GF silika gel ploča upotrebljavajući 1:2 etil acetat:heksan daje naslovni spoj, koji kristalizira pri stajanju Prinos: 322 mg, (54%).

Izračunato za C₁₉H₂₈N₂O₄S: Mol. tež. 380,51; nađeno m/e = (m+1) 381.1.

Stupanj B:

3-(metilsulfonyl)amino-2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin]

Proizvod iz prethodnog primjera preuzima se u oko 3 ml TFA uz hlađenje u kupaoni sa ledom. Kada je otapanje završeno, kupaona se uklanja, i reakcija se ostavi da stoji 30 minuta. Zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom do gume, preuzima se u kloroformu, mučka se sa 1M sekundarnim kiselim kalijevim fosfatom u koji je dodano dovoljno otopine natrijevog hidroksida da bi se pH podesilo na pH > 10.

Organska faza se uklanja i ekstrakcija se ponavlja sa još tri obroka kloroforma. Poslije sušenja sa magnezijevim sulfatom, spojene kloroformske otopine se koncentriraju i dobiveni sirovi proizvod se pročišćuje preparativnom TLC na tri 8" x 8" x 1.000 μ silika gel GF ploče razvija se sa 0.5:5:95 konc. amonijevog hidroksida: metanola: kloroforma. ekstrakcijom izolirane trake sa 3.30:70 konc. amonijevog hidroksida : metanola : kloroforma i uparavanjem dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za C₁₄H₁₉N₂O₂S: Mol. tež. = 279.38; nađeno m/e = (m+1) 280.9. PMR (200 MHz; CDCl₃): 7.44-7.24 (m, 4H), 5.03 (t, J=8 Hz, 1H), 4.65 (širok s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.95-2.72 (m, 3H), 2.09 (dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.9-1.7 (m, 3H), 1.7-1.4 (m, 3H).

Stupanj C:

1,1-dimetiletil ester N-/1(R)-/3-(metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-fenilmetiloksi)-etil karbaminske kiseline

Zamjenjujući proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju A, Primjera 63, proizvod 2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin] hidroklorid, i sa EDC, spoj DCC, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₂₉H₃₉N₃O₆S: Mol. tež. = 557.71; nađeno m/e = (m+1) 558.9.

Stupanj D:

1'-/2(R)-amino-1-okso-3-(fenilmetiloksi)/-propil-/3-(metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju B, Primjer 63 2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin] hidroklorid, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₂₄H₃₁N₃O₄S: Mol. tež. = 457.59; nađeno m/e = (m+1) 458.5.

Stupanj E:

N-/1(R)-3-/metilsulfonyl/amino-/2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino-/2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju C, Primjer 63, proizvod iz Stupnja B, Primjer 63 dobiva se naslovni spoj.

Stupanj F:

N-/1(R)-/3-(metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za C₂₈H₃₈N₄O₅S: Mol. tež. = 542.7; nađeno m/e = (m+1) 543.8. PMR (200 MHz; CDCl₃): 8.31 ("kvart", J=8 Hz), 7.45-7.19 (m), 6.9-6.8 (m), 6.73-6.63 (m), 5.25-4.9 (m), 4.7-4.4 (m), 4.60 (s), 4.57 (s), 4.07 (širok t, J=14 Hz), 3.81-3.51 (m), 3.32-2.98 (m), 3.08 (s), 2.98-2.65 (m), 2.13-1.70 (m), 1.70-1.25 (m), 1.34 (s).

Stupanj G:

N-/1(R)-/3-(metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 137

Dobivanje N-/1(R)-/3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino-/2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(fenilmetoksi)karbonil/amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Uzorak od oko 0.55 g r-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidina) (1.82 mmola), u 5 ml metilen klorida koji sadrži 243 mg DMAP (1.1 x 1.82 mmola) i 277 λ trietilamina (1.1 x 1.82 mmola), miješa se pod dušikom u kupaoni sa ledom, dok se dodaje ukapavanjem u toku 2-3 minute otopina od 317 λ benziloksikarbonil klorida (1.2 x 1.82 mmola) u 2 ml metilen klorida. Suspenzija se skladišti preko noći u frižideru. Tada se pere sa vodom, 5% limunskom kiselinom, i suši se sa magnezijevim sulfatom i koncentrira pod smanjenim tlakom do gume. Preparativnom TLC na osam 8" x 8" x 1.000 μ silika gel GF pločama upotrebljavajući 1:1 etanhexsan dobiva se 250 mg naslovnog spoja. Izračunato za $C_{27}H_{36}N_4O_6S_2$: Mol. tež. = 576.7; nađeno m/e = (m+1) 577.5.

Stupanj B:

3(fenilmetoksi)karbonil/amino-2,3-dihidrospiro-(1H-inden-1,4'-piperidin)

Proizvod iz prethodnog primjera preuzima se u oko 2 ml anizola; hladi se u kupaoni sa ledom, i tretira se sa oko 2 ml TFA. Zatim se koncentrira, i reakcija se ostavi da stoji 30 minuta. Zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom do gume, preuzima se u kloroformu i mučka se sa 1M sekundarnim kiselim kalijevim fosfatom u koji je dodano dovoljno otopine natrijevog hidroksida da se podesi pH na > 10.

Organska faza se uklanja i ekstrakcija se ponavlja sa još tri obroka kloroforma. Poslije sušenja sa magnezijevim sulfatom, spojene kloroformske otopine se koncentriraju i dobiveni sirovi proizvod se pročišćuje preparativnom tlc na tri 8" x 8" x 1.000 m GF silika gel ploče, razvijanjem sa 1:10:90 konc. amonijevim hidroksidom:metanolom:kloroformom. Ekstrakcijom izolirane trake sa 3:30:70 konc. amonijevim hidroksidom:metanolom:kloroformom i uparavanjem dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{21}H_{24}N_2O_2$: Mol. tež. = 336.44; nađeno m/e = (m+1) 337.0. PMR (200 MHz; $CDCl_3$): 7.45-7.33 (m, 4H), 7.33-7.2 (m, 5H), 5.36-5.2 (m), 5.16 (s, 2H), 5.1-4.94 (m), 4.13 (širok s), 3.25-3.2 (m), 3.14 (s, 3H), 3.0-2.7 (m), 2.19 (dt, J=4, 12 Hz) 1.88-1.45 (m).

Stupanj C:

1,1-dimetiletil ester N-/1(R)-/3-/(fenilmetoksi)-karbonil/amino-/2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-fenilmetiloksi)-etil/karbaminske kiseline

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja, u Stupnju A, Primjer 63, 2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin)hidroklorid, i sa EDC DCC, dobiva se naslovni spoj.

Stupanj D:

1'-/2(R)-amino-1-okso-3-(fenilmetiloksi)-propil/-3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju B, Primjer 63, 2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin)hidroklorid, dobiva se naslovni spoj.

Stupanj E:

N-/1(R)-/3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju C, Primjer 63, proizvod iz Stupnja B, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{40}H_{50}N_4O_7$: Mol.tež. = 698.87; nađeno m/e = (m+1) 699.7

Stupanj F:

N-1(R)-/3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{35}H_{42}N_4O_5$: Mol.tež. = 598.75; nađeno m/e = (m+1) 599.8. PMR (200 MHz; $CDCl_3$): 8.28 (dd, J=10, 14 Hz), 7.44-7.1 (m), 6.75-6.84 (m), 6.65 (širok d, J=6 Hz), 5.35-5.07 (m), 5.14 (širok s), 4.7-4.4 (m), 4.18-3.87 (širok m), 3.75-3.5 (m 9; 3.14 širok kvin, J=12 Hz), 2.95-2.6 (m), 2.1-1.8 (m), 1.85 (širok s), 1.8-1.45 (m), 1.35 (širok s).

Stupanj G:

N-1(R)-/3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 138

Dobivanje N-1(R)-/3-///metoksikarbonil/metil/sulfonil/-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-///metoksikarbonil/-metil/sulfonil/amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Uzorak 1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidina), dobivenog hidrogeniziranjem 500 mg oksima (1.58 mmola) kao u Primjeru 135, u 2 ml metilen klorida 475 mg DMAP (2.46 x 1.58 mmola), i 550 λ trietilamina (2.51 x 1.58 mmola), miješa se pod dušikom u kupaoni sa ledom, dok se dodaje ukapavanjem u toku 2-3 minute otopina od 400 λ 8.4 M metil klorsulfonilacetata (2.13 x 1.58 mmola) u 2 ml metilen klorida. Suspenzije se skladište u toku noći u hladnjaku. Zatim se pere dva puta sa vodom, zatim sa 5% limunskom kiselinom. Netipičan čvrst materijal je još uvijek bio prisutan u suspenziji; ovaj se uklanja filtracijom, filtrat se suši sa magnezijevim sulfatom i koncentrira se pod smanjenim tlakom. Ponovno, čvrsta supstanca koja se formira odvaja se filtracijom. Na kraju, preparativna TLC na četiri 8" x 8" x 1.000 μ GF silika gel ploče upotrebljavajući 2:1 etil acetat : heksan daje 389 mg naslovnog spoja.

Izračunato za $C_{21}H_{30}N_2O_6S$: Mol. tež. = 438.54; nađeno m/e = (m+1) 439.1.

Stupanj B:

3-/(metoksikarbonil)metil/sulfonil/amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Primjeru 137, Stupanj B, proizvod iz Primjera 137, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{16}H_{21}N_2O_4S$: Mol. tež. = 337.42; nađeno m/e = (m+1) 339.0. PMR (200 MHz; $CDCl_3$): 7.47 (dd, J=2.8 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 3H), 5.03 (t, J=8 Hz, 1H), 4.21 (d, J=16 Hz, 1H), 4.10 (d, J=16 Hz, 1H), 3.96 (širok s), 3.83 (s, 3H), 2.28-2.1 (m, 2H), 2.91 (širok kvar, J=10 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=8, MHz, 1H), 2.18 (dt, J=4, 12Hz, 1H), 1.95 (dd, J=8, 14 Hz, 1H), 1.79 (širok dd, J=4, 14 Hz, 1H), 1.58 (širok dd, J=14, 28 Hz, 2H).

Stupanj C:

N-1(R)-/3-(((metoksikarbonil)metil/sulfonil(-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Primjeru 63, Stupanj C proizvod iz Primjera 63, Stupanj B, i sa proizvodom iz Primjera 4, Stupanj D N-t-Boc- α -metilalanin, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{36}H_{46}N_5O_8S$: Mol. tež. = 708.86; nađeno m/e = (m+1) 710.3.

Stupanj D:

N-/1(R)-/3-/(metoksikarbonil)metil/sulfonil/-amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg Stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{31}H_{38}N_5O_6S$: Mol. tež. = 608.74; nađeno m/e = (m+1) 610.2. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.65 (s), 8.55 (s), 8.32 (t, J=8 Hz), 7.72 (d, J=6 Hz), 7.61 (d, J=8 Hz), 7.45-7.29 (m), 7.29-7.2 (m), 7.2-2.02 (m), 6.06 (t, J=8 Hz), 5.35-5.08 (veoma širok s), 4.98-4.77 (m), 4.21 (širok d, J=12 Hz), 4.2-3.95 (m), 3.81 (s), 3.61 (širok d, J=14 Hz), 3.28-3.04 (m), 2.99-2.76 (m), 2.72-2.25 (m), 2.0-1.4 (m), 1.34 (s), 1.28-1.1 (m), 1.05-0.7 (m), 0.54-0.3 (m).

Stupanj E:

N-/1(R)-/3-/(metoksikarbonil)metil/sulfonil/-amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 139

Dobivanje N-/1(R)-/3-/metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-3-/((metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/2-//1,1-dimetiletiloksi)-karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz Primjera 136, Stupanj B u Primjeru 63, Stupanj C proizvod iz Primjera 63, Stupanj B i zamjenjujući sa proizvodom iz Primjera 63, Stupanj C N-t-Boc- α -metilalanin dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{34}H_{45}N_5O_6S$: Mol.tež. = 650.82; nađeno m/e = 651.9.

Stupanj B:

N-/1(R)-/3-/((metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{29}H_{36}N_5O_4S$: Mol. tež. = 550.7; nađeno m/e = (m+1) 552.6. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.59 (s), 8.54-8.26 (m), 7.76 (d, J=8 Hz), 7.66 (d, J=8 Hz), 7.3-7.04 (m), 6.64 (t, J=8 Hz), 5.36-5.1 (m), 4.97-4.76 (m), 4.46 (širok d, J=12 Hz), 3.66 (širok D, J=12), 3.22 (t, J=6 Hz), 3.1 (s), 3.06 (s), 3.1-2.8 (m), 2.8-2.3 (m), 2.1-1.75 (m), 1.1 (širok s), 1.65-1.45 (m), 1.35 (s), 1.30-1.05 (m), 1.05-0.8 (m), 0.6-0.4 (m).

Stupanj C:

N-/1(R)-/3-/((metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 140

Dobivanje N-/1(R)-/3-/(fenilmetoksi/karbonil/amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-
//1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz Primjera 136, Stupanj B u Primjeru 63, Stupanj C proizvod iz Primjera 63, Stupanj B, i sa proizvodom iz Primjera 4, Stupanj D, N-t-Boc- α -metilalanin, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{41}H_{49}N_5O_6$: Mol. tež. = 707.88; nađeno m/e = (m+1) A MESS.

Stupanj B:

N-/1(R)-/3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-
2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{36}H_{41}N_5O_4$: Mol. tež. = 607.76; nađeno m/e = (m+1) 608.3. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; CDC13): 8.44-8.24 (m), 7.75 (t, J=6 Hz), 7.64 (d, J=8 Hz), 7.45-7.3 (m), 7.3-7.19 (m), 7.19-7.0 (m), 6.65-6.53 (m), 5.35-5.05 (m), 5.16 (s), 5.12 (s), 4.93 (t, J=8 Hz), 4.47 (širok d, J=14 Hz), 3.7-3.5 (širok m), 3.2 (t, J=6 Hz), 3.07-2.77 (m), 2.77-2.3 (m), 2.1-1.75 (m), 1.1 (širok s), 1.65-1.45 (m), 1.39 (s), 1.35 (s), 1.30-1.05 (m), 1.05-0.8 (m), 0.6-0.4 (m).

Stupanj C:

N-/1(R)-/3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-
2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 141

Dobivanje N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)-
etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/3-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenil-metoksi)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)
karbonil/-amino-2-metilpropanamid

Otopina N-/1(R)-3-/(fenilmetoksi)karbonil/-amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamida (Primjer 137, Stupanj E), 43 mg, u 1 ml metanola koji sadrži 10 mg 20% $Pd(OH)_2/C$, mučka se 18 sati pod atmosferom od 35 psi vodika. Poslije filtracije da bi se uklonio katalizator, otapalo se uklanja pod smanjenim tlakom i sirovi proizvod se podvrgava preparativnoj TLC na jednoj 8" x 8" x 250 μ GF silika gel ploči sa 0.2:2:98 konc. $NH_4OH:MeOH:CHCl_3$, pri čemu se dobiva oko 27 mg naslovnog spoja.

Izračunato za $C_{32}H_{44}N_4O_5$: Mol. tež. = 564.73; nađeno m/l = (m+1) 566.0.

Stupanj B:

N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)-karbonil/amino-2-metilpropanamid

Proizvod iz gornjeg Stupnja, 39 mg, u 0.5 ml metilen klorida, koji sadrži 135 λ trietil amina i 12 mg DMAP, miješa se u kupaoni sa ledom pod atmosferom dušika, dok se dodaje ukapavanjem u toku od pet minuta otopina od 10 λ benzoil klorida u 0.2 ml metilen klorida. Reakcijska smjesa se ostavi da se miješa 2 sata, poslije čega se skladišti preko noći u hladnjaku. Poslije pranja sa vodom i sušenja sa magnezijevim sulfatom, sirovi proizvod se podvrgava preparativnoj TLC na jednoj 8" x 8" x 1.000 μ GF silika gel ploči sa 3:1 etil acetata:heksana, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

Izračunato za $C_{38}H_{48}N_4O_7S$: Mol. tež. = 704.89; nađeno m/e = (m+1) 705.6.

Stupanj C:

N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amin/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{33}H_{40}N_4O_5S$: Mol. tež. = 604.77; nađeno m/e = (m+1) 605.9. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.25 (dd, J=8.14 Hz), 7.96 (d, J=8 Hz), 7.66-7.48 (m), 7.24-7.04 (m), 7.04-6.88 (m), 6.77-6.66 (m), 6.64-6.54 (m), 5.2-5.0 (m), 5.0-5.75 (m), 4.6-4.4 (m), 4.52 (s), 4.50 (s), 3.98 (širok t, J=12 Hz), 3.72-3.52 (m), 3.16-2.85 (m), 2.85-2.54 (m), 2.54-2.30 (m), 2.15 (veoma širok s), 2.05-1.8 (m), 1.8-1.64 (m), 1.64-1.4 (m), 1.35 (širok s).

Stupanj D:

N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 142

Dobivanje N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/3-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi) karbonil/-amino-2-metilpropanamid

Ako se sa N-/1(R)-3-/(fenilmetoksi)karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamidom (Primjer 140, Stupanj E) zamijeni u Primjeru 141, Stupanj A, proizvod iz Primjera 137, Stupanj E, dobiva se naslovni spoj.

Stupanj B:

N-/1(R)-/3-(fenilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)-karbonil/amino-2-metilpropanamid

Ako se sa proizvodom iz gornjeg stupnja zamijeni u Primjeru 142, Stupanj B, proizvod iz Primjera 142, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{39}H_{46}N_5O_6S$: Mol. tež. = 712.89; nađeno m/e = (m+1) 714.2.

Stupanj C:

N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amino/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-peridin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja, u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{34}H_{38}N_5O_4S$: Mol. tež. = 612.77; nađeno m/e = (m+1) 614.3. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.34 (t, J=8 Hz), 8.25-8.1 (m), 7.94 (t, J=8 Hz), 7.7-7.28 (m), 7.37 (d, t J=8.4 (Hz), 7.32-6.9 (m), 6.83 (d, J=8 HZ), 6.56 (t, J=6 Hz), 5.32-5.1 (m), 4.74 (širok d, J=8 Hz), 4.41 (širok d, J=14 Hz), 3.61 (širok d, J=16 Hz) 3.3-3.1 (m), 2.96-2.66 (m), 2.65-2.37 (m), 2.37-2.15 (m), 1.95-1.66 (m), 1.66-1.42 (m), 1.56 (širok s), 1.42-1.31 (m), 1.31-1.2 (m), 0.97-0.72 (m), 0.54-0.33 (m).

Stupanj D:

N-/1(R)-/3-/(fenilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 143

Dobivanje N-/1(R)-/3-/benzoil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/3-/benzoil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino-2-metilpropanamid

Ako se u reakciji u Primjeru 142, Stupanj B, sa benzoil kloridom zamijeni bezolsulfonil klorid, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{40}H_{46}N_5O_5$: Mol. tež. = 676.84; nađeno m/c = (m+1) 678.0.

Stupanj B:

N-/1(R)-/3-/(benzoil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{35}H_{38}N_5O_3$: Mol. tež. = 576.72; nađeno m/e = (m+1) 578.5. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.82 (s), 8.72 (s), 8.63 (s), 8.37-8.2 (m), 7.8-7.64 (m), 7.64-7.54 (m), 7.54-7.31 (m), 7.31-7.16 (m), 7.16-6.97 (m), 6.68-6.55 (m), 6.5-6.35 (m), 5.67-5.43 (m), 5.34-5.07 (m), 4.42 (širok d, J=12 Hz), 3.7-3.48 (m), 3.3-3.08 (m), 3.02-2.72 (m), 2.72-2.3 (m), 2.3-2.0 (veoma širok s), 2.04-1.71 (m), 1.71-1.4 (m), 1.36 (s), 1.34-1.05 (m), 1.05-0.8 (m), 0.6-0.4 (m).

Stupanj C:

N-/1(R)-/3-/(benzoil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 144

Dobivanje N-/1(R)-/3-///cikloheksil/karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-/1(R)-/3-///cikloheksil/karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino-2-metilpropanamid

Ako se u reakciji u Primjeru 142, Stupanj B, sa cikloheksilkarbonil kloridom zamjenjuje benzolsulfonil klorid, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{40}H_{52}N_5O_5$: Mol. tež. = 682.89; nađeno m/e = (m+1) 684.3.

Stupanj B:

N-/1(R)-/3-///cikloheksil/karbonil/amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{35}H_{44}N_5O_3$: Mol. tež. = 582.77; nađeno $m/e = (m+1) = 584.7$.

PMR (200 MHz); u δ iz TMS; $CDCl_3$: 8.91 (širok d, $J=20$ Hz), 8.89 (širok d, $J=12$ Hz), 8.35-8.15 (m), 7.69 (t, $J=6$ Hz), 7.59 (t, $J=6$ Hz), 7.4 (d, $J=8$ Hz), 7.27-6.96 (m), 6.67-6.53 (m), 5.84-5.65 (m), 5.48-5.08 (m), 4.50-4.26 (m), 3.7-3.45 (m), 3.3-3.12 (širok s), 3.0-2.65 (m), 2.65-2.2 (m), 2.2-2.0 (m), 2.0-1.72 (širok s), 1.6-1.1 (širok s), 1.0-0.85 (m), 0.6-0.4 (m).

Stupanj C:

N-1(R)-/3-/(cikloheksil/karbonilamino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 145

Dobivanje N-1(R)-/3-/(acetil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-1(R)-/3-/(acetil)amino/-2,3-dihidrospiro/-1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)-karbonil/amino-2-metilpropanamid

Proizvod dobiven iz Primjera 142, Stupanj A, preuzima se u oko desetostrukoj količini (zap/tež) piridina i tretira se sa jednakim volumenom anhidrida octene kiseline.

Smjesa se zagrijava na kupaoni sa parom petnaest minuta, zatim se tretira ukapavanjem uz vrtloženje sa jednakim volumenom vode. Kada je početna egzotermna reakcija završena smjesa se ponovno zagrijava na kupaoni sa parom pet minuta da bi se završila hidroliza viška anhidrida i koncentrira se do malog volumena pod smanjenim tlakom. Ostatak se razblažuje sa 5% vodenom otopinom limunske kiseline i ekstrahira sa nekoliko puta sa kloroformom.

Spojjeni ekstrakti se peru sa 1M sekundarnim kiselim kalijevim fosfatom, suše se sa magnezijevim sulfatom, i otapalo se uklanja pod smanjenim tlakom. Ostatak se podvrgava TLC kao u Primjeru 142, Stupanj B, pri čemu se dobiva naslovni spoj.

Izračunato za $C_{35}H_{44}N_5O_5$: Mol. tež. = 614.77; nađeno $m/c = (m+1) 616.1$.

Stupanj B:

N-1(R)-/3-/(acetil)amino/-2,3-dihidrospiro/-1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunate za $C_{30}H_{36}N_5O_3$: Mol. tež. = 514.65; nađeno $m/e = (m+1) 516.6$. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.9-8.74 (m), 8.74-8.54 (m), 8.48-8.28 (m), 7.74 (t, $J=6$ Hz), 7.64 (t, $J=4$ Hz), 7.44-7.0 (m), 6.66-6.54 (m), 5.95-5.77 (m), 5.5-5.1 (m), 4.44 (širok d, $J=12$ Hz), 3.67-3.46 (m), 3.3-3.1 (m), 3.02-2.71 (m), 2.71-2.28 (m), 2.03 (s), 2.01 (s), 1.95-1.8 (m), 1.7 (širok s), 1.55-1.4 (m), 1.36 (širok s), 1.32 (širok s), 1.28-0.98 (m), 0.98-0.75 (m), 0.58-0.34 (m).

Stupanj C:

N-1(R)-/3-/(acetil)amino/-2,3-dihidrospiro/-1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 146

Dobivanje N-/1(R)-/3-/(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorida

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin)

Otopina 467 mg (kl.15 mmola) 1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(metilsfulonil)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidina) (dobivenog kao u Primjeru 136, Stupanj A) u 5 ml DMF, miješa se pod atmosferom dušika u kupaoni sa ledom. U tu otopinu se dodaje 74 mg (1.6 x 1.15 mmola) 60% NaH u ulju, i miješanje se nastavlja 1-2 sata, za koje vrijeme prestaje pjenušanje, i dobiva se relativno bistra otopina. U ovu otopinu se dodaje, uz miješanje, 115 λ (1.6 x 1.15 mmola) metil jodida. Tada se uklanja kupaona sa ledom i reakcija se miješa na sobnoj temperaturi u toku noći. Uklanjanje velikog volumena DMF pod visokim vakuumom daje ostatak koji se raspodjeljuje između kloroforma i 1M sekundarnog kiselog kalijeveg fosfata. Kloroform se uklanja i vodena faza se dalje ekstrahira nekoliko puta sa kloroformom. Spojene kloroformske faze se suše preko magnezijevog sulfata, filtriraju, i filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom. Ostatak se podvrgava preparativnoj TLC na tri 8" x 8" x 1.000 μ silika gel GF ploče, upotrebljavajući 1:2 etil acetat: heksan, pri čemu se dobiva naslovni spoj (379 mg). Izračunato za $C_{20}H=30N_2O_4S$: Mol. tež. 394.53; nađeno m/e = (m+1) 394.8.

Stupanj B:

3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro (1H-inden-1,4'-piperidin

Proizvod iz prethodnog primjera preuzima se uz hlađenje sa kupaonom sa ledom u oko 3 ml TFA. Kada je otapanje završeno, kupaona se uklanja, i ostavi se da reakcija stoji 30 minuta. Tada se koncentrira pod smanjenim tlakom do gume, preuzima se u kloroformu, mučka sa 1M sekundarnim kiselim kalijevim fosfatom u koji je dodano dovoljno otopine natrijevog hidroksida da se pH podesi na > 10. Organska faza se uklanja i ekstrakcija se ponavlja sa još tri obroka kloroforma. Poslije sušenja sa magnezijevim sulfatom, spojena kloroformska otopina se koncentrira i dobiveni sirovi proizvod se pročišćuje preparativnom TLC na tri 8" x 8" x 1.000 μ silika gel GF ploče, razvijanjem sa 0.5:5:95 konc. amonijevog hidroksida: metanola: kloroforma. Ekstrakcijom izolirane trake sa 3:30:70 konc. amonijevog hidroksida: metanola: kloroforma, i uparavanjem, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{15}H_{22}N_2O_2S$: Mol. tež. = 294.41; nađeno m/e = (m+1) 295.0. PMR (200 MHz u δ iz TMS; $CDCl_3$): 7.4-7.2 (m, 5H), 5.59 (t, J=8 Hz, 1H), 3.2-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.98-2.7 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (dd, J=8, 14 Hz, 1H), 2.15 (dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.79 (dd, J=8, 12 Hz, 1H), 1.69-1.4 (m, 3H).

Stupanj C:

1,1-dimetiletil estar N-/1(R)-/3-/(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)/karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/karbaminske kiseline

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja, u Stupnju A, Primjer 63, spoj 2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin)hidroklorid i sa EDC spojem DCC, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{30}H_{41}N_3O_6S$: Mol. tež. = 571.74; nađeno m/e = (m+1) 572.6.

Stupanj D:

1'-/2(R)-amino-1-okso-3-(fenilmetiloksi)/-propil/-3-/(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju B, Primjer 63, proizvod iz Stupnja A, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Stupanj E:

N-/1(R)-3-/(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)/karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju C, Primjer 63, proizvod iz Stupnja B, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{34}H_{48}N_4O_7S$: Mol. tež. = 656.84; nađeno $m/e = (m+1)$ 656.9.

Stupanj F:

N-1(R)-/3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{29}H_{40}N_4O_5S$: Mol. tež. = 556.73; nađeno $m/e = (m+1)$ 557.7. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.4-8.2 (m), 7.4-7.1 (m), 6.9-6.8 (m), 6.7-6.6 (m), 5.58 (t, J=8 Hz), 5.28-5.06 (m), 4.8-4.58 (m), 4.53 (s), 4.25-3.9 (širok m), 3.8-3.54 (m), 3.4-3.05 (m), 3.1 (s), 2.95-2.7 (m), 2.62 (s), 2.6-2.45 (m), 2.2-1.9 (m), 1.9-1.7 (m), 1.65 (s), 1.6-1.46 (m), 1.39 (širok s).

Stupanj G:

N-1(R)-/3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(fenilmetoksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 147

Dobivanje N-1(R)-/3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

N-1(R)-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletetiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz Primjera 146, Stupanj B u Primjeru 139, Stupanj A, proizvod iz Primjera 136, Stupanj B, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{35}H_{36}N_5O_6S$: Mol. tež. = 665.88; nađeno $m/e = (m+1)$ 666.2.

Stupanj B:

N-1(R)-/3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{30}H_{39}N_5O_4S$: Mol. tež. = 565.74; nađeno $m/e = (m+1)$ 566.7. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.49 (širok t, J=10 Hz), 8.37-8.22 (m), 7.72 (t, J=8 Hz), 7.6 (t, J=6 Hz), 7.40 (t, J=8 Hz), 7.34-7.0 (m), 6.64-6.54 (m), 5.54-5.32 (m), 5.32-5.06 (m), 4.58-4.38 (širok m), 3.64 (širok t, J=14 JHz), 3.29-3.12 (m), 2.98 (s), 2.93 (s), 2.56 (s), 2.54 (s), 2.52 (s), 2.50 (s), 2.24-2.2 (m), 2.15 (širok s), 1.7-1.25 (m), 1.38 (širok s), 1.35-1.2 (m), 1.0-0.9 (širok m), 0.65-0.45 (širok m).

Stupanj C:

N-1(R)-/3-N-metil-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 148

Dobivanje N-/1(R)-3-/(N-benzil-N-metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(N-benzil-N-metilsulfonyl)amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa benzil bromidom u Primjeru 146, Stupanj A, metil jodid, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{26}H_{34}N_2O_4S$: Mol. tež. = 470.63; nađeno m/e = (m+1) 471.5.

Stupanj B:

3-(N-benzil-N-metilsulfonyl)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa proizvodom iz prethodnog stupnja u Primjeru 146, Stupanj B, proizvod dobiven u Primjeru 146, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{26}H_{34}N_2O_4S$: Mol. tež. = 370.51; nađeno m/e = (m+1) 371.0. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 7.34-7.14 (m, 10H), 5.64 (t, J=6 Hz, 1H), 4.40 (d, J=16 Hz, 1H), 4.12 (d, J=16 Hz, 1H), 3.1-2.94 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.04 (dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.74 (dd, J=8, 12 Hz, 1H), 1.58 (širok dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.37 (širok dt, J=2, 16 Hz, 2H).

Stupanj C:

N-/1(R)-3-/(N-benzil-N-metilsulfonyl)amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom dobivenim u prethodnom stupnju proizvod iz Primjera 146, Stupanj B u Primjeru 147, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{41}H_{51}N_5O_6S$: Mol. tež. = 741.95 ; nađeno m/e = (m+1) 742.7.

Stupanj D:

N-/1(R)-3-/(N-benzil-N-metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63 dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{36}H_{43}N_5O_4S$: Mol. tež. = 641.84; nađeno m/e = (m+1) 642.1. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.64 (s), 8.6-8.5 (m), 7.71 (t J=6 Hz), 7.61 (t, J=8 Hz), 7.42 (t, J=8 Hz), 7.36-7.0 (m), 6.65-6.53 (m), 5.6-5.4 (m), 5.35-5.06 (m), 4.9-4.28 (m), 4.15-3.9 (m), 3.65-3.45 (m), 3.3-3.1 (m), 2.9 (s), 2.85 (s), 2.8-2.48 (m), 2.48-2.3 (m), 2.22 (s), 1.9-1.45 (m), 1.39 (širok s), 1.34-1.22 (m), 1.22-1.03 (širok m), 1.0-0.75 (širok m), 0.72-0.55 (širok m), 0.55-0.36 (m).

Stupanj E:

N-/1(R)-/3-/N-benzil-N-(metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 149

Dobivanje N-/1(R)-/3-/N-///fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-metilsulfonyl)amino-/2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(N-///fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden)-1,4'-piperidin

- 5 Zamjenjujući sa benzil bromacetatom (dobivenim iz komercijalne bromoctene kiseline i fenildijazometana (Syn. Commun., 8, 569 (1978))) u Primjeru 146, Stupanj A, metil jodid, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{28}H_{36}N_2O_6S$: Mol. tež. = 528.67; nađeno m/e = (m+1) 529.7.

Stupanj B:

- 10 3-(N-///(fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa proizvodom iz prethodnog stupnja u Primjeru 146, Stupanj B, proizvod dobiven u Primjeru 146, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

- 15 Izračunato za $C_{23}H_{28}N_2O_4S$: Mol. tež. = 428.55; nađeno m/e = (m+1) 429.1. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 7.36-7.14 (m, 9H), 5.47(t, J=8 Hz, 1H), 5.16 (d, J=14 Hz, 1H), 5.06 (d, J=14 Hz, 1H), 4.05 (d, J=20 Hz, 1H), 3.69 (d, J=20 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.2-3.0 (m, 2H), 3.0-2.58 (m), 2.15 (dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.72 (širok dd, 3=4, 12 Hz, 1H), 1.59 (dd, J=8, 12 Hz, 1H), 1.44 (širok t, J=12 Hz, 2H).

- 20 Stupanj C:

N-/1(R)-3-/N-///(fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/-amino/-2-metilpropanamid

- 25 Zamjenjujući sa proizvodom dobivenim u stupnju gore, proizvod iz Primjera 146, Stupanj B, u Primjeru 147, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{43}H_{53}N_5O_8S$: Mol. tež. = 799.99; nađeno m/e = (m+1) 800.8.

Stupanj D:

- 30 N-/1(R)-//3-/N-///(fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja, u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

- 35 Izračunato za $C_{38}H_{45}N_5O_6S$: Mol. tež. = 699.87; nađeno m/e = (m+1) 700.4 PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.65 (s), 8.6-8.5 (m), 8.4-8.25 (m), 7.71 (t, J=8 Hz), 7.61 (t, J=6 Hz), 7.5-6.95 (m), 6.62-6.5 (m), 5.4-4.95 (m), 4.42 (širok d, J=14 Hz), 3.99 (t, J=6 Hz), 3.90 (t, J=6 Hz), 3.7-3.4 (m), 3.2 2(s), 3.16 (s), 3.0-2.8 (širok m), 2.8-2.55 (širok m), 2.55-2.2 (m), 2.2-2.17 (veoma širok s), 1.34 (širok s), 1.3-1.2 (m), 1.0-0.6 (m), 0.55-0.45 (m).

40

Stupanj E:

N-/1(R)-//3-/N-///(fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

- 45 Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 150

- 50 Dobivanje N-/1(R)-///3-/N-/karboksimetil)-N-(metilsulfonil)-amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

- 55 N-/1(R)-//3-/N-(karboksimetil)-N-(metilsulfonil)-amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

- 60 Otopina oko 25 mg N-/1(R)-//3-/N-///(fenilmetoksi/-karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamida iz Primjera 149, Stupanj D, u 0.5 ml metanola, koji sadrži 25 mg 10% Pd/C, mučka se pod atmosferom vodika od 50 psi preko noći. Poslije filtracije i dovođenja filtrata do suha pod smanjenim tlakom, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{31}H_{39}N_5O_6S$; Mol. tež. = 609.75; nađeno m/e = (m+1) 610.4. PMR (200 MHz; u δ iz TMS; CD_3OD): 8.3-8.05 (m), 7.55-7.3 (m), 7.3-6.9 (m), 6.3 (t, J=6 Hz), 5.5-4.95 (m), 4.35-4.1 (širok m), 3.9-3.25 (m), 3.23 (s), 3.15 (s), 3.09 (s), 3.0-2.3 (m), 1.65-1.4 (m), 1.52 (s), 1.2-1.05 (m), 0.84-0.55 (m).

5 Stupanj B:

N-/1(R)-/3-/N-(karboksimetil)-N-(metilsulfonyl)-amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

- 10 Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 151

- 15 Dobivanje N-/1(R)-/3-/N-/etoksikarbonil/metil/-N-(metilsulfonyl)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

- 20 1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-(N-/etoksikarbonil/metil/-N-(metilsulfonyl)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin)

Zamjenjujući sa etil bromacetatom u Primjeru 146, Stupanj A. metil jodid, dobiva se naslovni spoj.

- 25 Izračunato za $C_{23}H_{34}N_2O_6S$; Mol. tež. = 466.60; nađeno m/e = (m+1) 467.1.

Stupanj B:

3-(N-/etoksikarbonil/metil/-N-(metilsulfonyl)-amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin)

- 30 Zamjenjujući sa proizvodom iz prethodnog stupnja u Primjeru 146, Stupanj B, proizvod dobiven u Primjeru 146, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

- 35 Izračunato za $C_{18}H_{26}N_2O_4S$; Mol. tež. = 366.48; nađeno m/e = (m+1) 367.0. PMR (200 MHz; $CDCl_3$): 7.35-7.15 (m, 4H), 5.46 (t, J=8 Hz, 1H), 4.11 (kvar J=7 Hz, 2H), 3.95 (d, J=18 Hz, 1H), 3.65 (d, J=18 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.95-2.6 (m, 4H), 2.08 (dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.72-1.35 (m, 3H), 1.19 (t, J=7 Hz, 3H).

Stupanj C:

- 40 N-/1(R)-3-/N-/etoksikarbonil/metil/-N-(metilsulfonyl)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom dobivenim u stupnju gore sa proizvodom iz Primjera 146, Stupanj B u Primjeru 147, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

- 45 Izračunato za $C_{38}H_{51}N_5O_8S$; Mol. tež. = 737.92; nađeno m/e = (m+1) 738.1.

Stupanj D:

- 50 N-/1(R)-/3-/N-/etoksikarbonil/metil/-N-(metilsulfonyl)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

- 55 Izračunato za $C_{33}H_{43}N_5O_6S$; Mol. tež. = 637.80; nađeno m/e = (m+1) 638.1.

- 60 PMR (200 MHz; $CDCl_3$): 8.34 (t, J=8 Hz), 7.75 (t, J=6 Hz), 7.62 (t, J=8 Hz), 7.40 (t, J=8 Hz), 7.35-7.2 (m), 7.2-7.01 (m), 6.62-6.51 (m), 5.49 (t, J=8 Hz), 5.4-5.1 (m), 4.69 (širok d, J=12 Hz), 4.46 (širok d, J=12 Hz), 4.10 (kvint, J=2,6 Hz), 3.97-3.88 (m), 3.88-3.75 (m), 3.74-3.5 (m), 3.46 (d, J=6 Hz), 3.24 (d, J=4 Hz), 3.28 (s), 3.27-2.82 (m), 2.82-2.62 (m), 2.62-2.22 (m), 2.16-1.89 (m), 1.71 (s), 1.62-1.38 (m), 1.46 (s), 1.33 (s), 1.28 (d, J=4 Hz), 1.26-1.11 (m), 1.1-0.95 (m), 0.86 (širok d, J=16 Hz), 0.51 (dt, J=4, 12 Hz).

Stupanj E:

N/1(R)-/3-/N-//etoksikarbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 152

Dobivanje N-1(R)-/3-/N-///4-fenilmetoksi/karbonil/fenil/-metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1'-(1,1-dimetiletiloksikarbonil)-3-/N-///4-fenilmetoksi/karbonil/fenil/metil/-N-(metilsulfonil)-amino-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa α -brom-p-toluatom, (dobivenim iz komercijalne α -brom-p-toluilne kiseline i fenildijazometana (Syn. Commun., 8, 569 (1978))) u Primjeru 146, Stupanj A, metil jodid, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{34}H_{40}N_2O_6S$: Mol. tež. = 604.77; nađeno m/e = (m+1) 605.

Stupanj B:

3-(N-///fenilmetoksi/karbonil/metil/-N-(metilsulfonil)amino-2,3-dihidrospiro(1H-inden-1,4'-piperidin

Zamjenjujući sa proizvodom iz prethodnog stupnja u Primjeru 146, Stupanj B, proizvod dobiven u Primjeru 146, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{29}H_{32}N_2O_4S$: Mol. tež. = 504.65; nađeno m/e = (m+1) 505. PMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7.35-7.15 (m, 4H), 5.46 (t, J=8 Hz, 1H), 4.11 (kvar J=7.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J=18 Hz, 1H), 3.65 (d, J=18 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.95-2.6 (m, 4H), 2.08 (dt, J=4, 12 Hz, 1H), 1.72-1.35 (m, 3H), 1.19 (t, J=7 Hz, 3H).

Stupanj C:

N-//1(R)-3-/N-///4-fenilmetoksi/karbonil/-fenil/-metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletiloksi)karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom dobivenim u gornjem stupnju proizvod iz Primjera 146, Stupanj B u Primjeru 147, Stupanj A, dobiva se naslovni spoj. Izračunato za $C_{49}H_{55}N_5O_8S$: Mol.tež. = 874.07; nađeno m/e = (m+1) 876.2.

Stupanj D:

N-1(R)-/3-/N-///4-fenilmetoksi/karbonil/-fenil/metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/2-amino-2-metilpropanamid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg Stupnja u Stupnju D, Primjer 63, proizvod iz Stupnja C, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Izračunato za $C_{44}H_{47}N_5O_6S$: Mol. tež. = 773.96; nađeno m/e = (m+1) 776.1.

PMR (200 MHz; u δ iz TMS; $CDCl_3$): 8.4-8.2 (m), 8.18 (širok s), 8.09 (d, J=8 Hz), 6.77 (d, J=8 Hz), 7.67-7.5 (m), 7.5-7.32 (m), 7.32-7.0 (m), 6.55 (dd, J=16.6 Hz), 5.58-5.44 (m), 5.44-5.3 (m), 5.35 (s), 5.3-5.0 (m), 4.55-4.2 (m), 4.2-3.95 (m), 3.85-3.75 (m), 3.6 (širok d, J=14 Hz), 3.3-3.1 (m), 3.0-2.85 (m), 2.87 (s), 2.85-2.56 (m), 2.56-2.0 (m), 2.0-1.4 (m), 1.35 (širok s), 1.0-0.75 (m), 0.75-0.58 (m), 0.58-0.3 (m).

Stupanj E:

N-1(R)-/3-/N-///4-fenilmetoksi/karbonil/-fenil/-metil/-N-(metilsulfonil)amino/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/-karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Zamjenjujući sa proizvodom iz gornjeg stupnja u Stupnju E, Primjer 63, proizvod iz Stupnja D, Primjer 63, dobiva se naslovni spoj.

Primjer 153

N-1(R)/3-(1H-tetrazol-5-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Stupanj A:

1,1-dimetiletil estar 3-cijanospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu intermedijara dobivenog u Primjeru 80, Stupanj A (834 mg, 1.92 mmola) i trietilamina (0.405 ml, 2.89 mmola) u toluolu (5 ml) dodaje se trimetilsilil cijanid (0.384 ml, 2.89 mmola) i tetrakis trifenilfosfina (110.9 mg, 0.096 mmola). Reakcijska smjesa se miješa preko noći i zatim se zaustavlja sa etil acetatom (3 x 1 zap). Organski sloj se pere sa slanom otopinom, suši se preko magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira. "Fleš" kromatografijom (silika gel, heksan/etil acetat 6:1) dobiva se naslovni spoj (328 mg, 1.05 mmola).

Stupanj B:

1,1-dimetiletil estar 3 (1H-tetrazol-5-il)-spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-karboksilne kiseline

U otopinu naslovnog spoja iz Stupnja A (298 mg, 0.96 mmola) u toluolu dodaje se trimetilstanil azid (787 mg, 3.84 mmola). Smjesa se refluksira 18 sati i zatim se ohladi i dodaje se 1N HCl. Vodeni sloj se ekstrahira sa etil acetatom (3x1 zap.) i organski sloj se pere sa vodom, slanom otopinom, suši se preko magnezijevog sulfata i koncentrira.

Pročišćavanjem pomoću MPLC (LH₂₀ kolona metanol) dobiva se naslovni spoj (214 mg, 0.60 mmola).

Stupanj C:

N-1-//3-(1H-tetrazol-5-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-/(1,1-dimetiletoksi) karbonil/amino/-2-metilpropanamid

Intermedijar dobiven u Stupnju B (134 mg, 0.379 mmola) otapa se u smjesi metanola (1.6 ml), koncentrirane HCl (0.9 ml) i vodi (0.20 ml) i miješa se 18 sati. Materijal se koncentrira pod visokim vakuumom i ostatak se destilira dušično iz toluola. Ostatak se tada otapa u metilen kloridu/DMF i dodaje se spoj dobiven u Primjeru 4, Stupanj D (162 mg, 0.417 mmola), NMM (0.083 ml, 0.76 mmola), HOBT (77 mg, 0.57 mmola), i na kraju EDC (108 mg, 0.57 mmola).

Reakcijska smjesa se miješa 18 sati i zatim se sipa u etil acetat (100 ml). Organski sloj se pere sa 1N HCl, slanom otopinom, suši se preko magnezijevog sulfata, filtrira i koncentrira.

MPLC (LH₂₀ kolona metanol) daje malo nečisti materijal, čije se dalje pročišćavanje obavlja "fleš" kromatografijom (silika gel, metilen klorid/metanol 9:1), pri čemu se dobiva naslovni spoj (68 mg, 0.10 mmola).

Stupanj D:

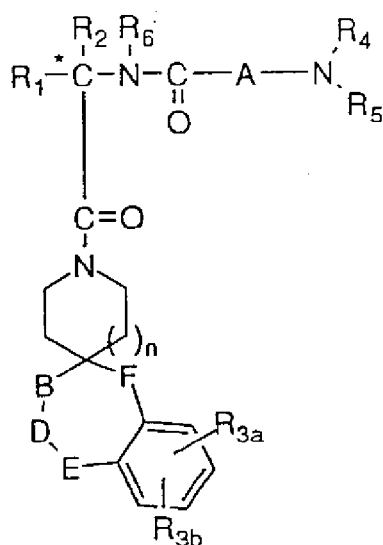
N-1(R)/3-(1H-tetrazol-5-il)spiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il/karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid hidroklorid

Spoj dobiven u Stupnju C (60 mg, 0.096 mmola) otapa se u smjesi metanola (1.6 ml), koncentrirane HCl (0.9 ml) i vode (0.2 ml). Reakcijska smjesa miješa se preko noći i zatim se koncentrira i dušično destilira iz metanola. Poslije sušenja pod visokim vakuumom, dobiva se naslovni spoj kao bijela čvrsta supstanca (52.2 mg, 0.093 mmola).

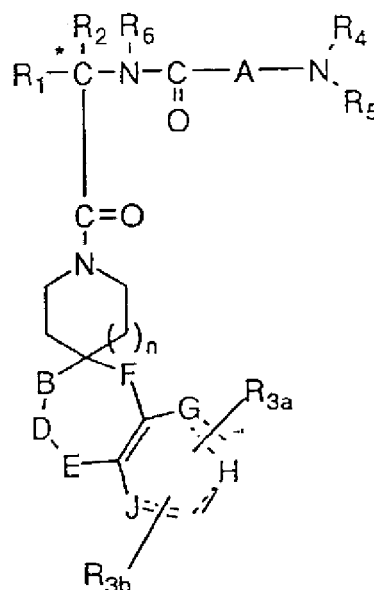
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz 2:1 smjesa konformera): 8.05-7.97 (m, 1H), 7.70-6.91 (m, 9H), 5.39-5.20 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.4-3.33 (m, 1H, skriven), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.87 (dt, 1H), 2.18-2.10 (m, 1/3H), 2.0-1.85 (m, 1/3H), 1.64 + 1.63 + 1.55 + 1.52 (s, 6 H totalno), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 1H), 0.08-0.074 (m, 2/3H), 0.048 (dt, 2/3H).

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj, **naznačen time**, što ima formulu:



Formula I



Formula II

gdje je:

R^1 je C_1 - C_{10} alkil, aril, aril (C_1 - C_6 alkil) i C_3 - C_7 cikloalkil (C_1 - C_6 alkil) ili C_1 - C_5 alkil- K - C_1 - C_5 alkil, aril (C_0 - C_5 alkil)- K -(C_1 - C_5 alkil), C_3 - C_7 cikloalkil (C_0 - C_5 alkil)- K -(C_1 - C_5 alkil) gdje je K O, $S(O)_m$, $N(R_2)C(O)$, $C(O)N(R_2)$, $OC(O)$, $C(O)O$, $-CR_2=CR_2-$ ili $-C=C-$ gdje su aril grupe definirane niže, a R_2 i alkil grupe mogu dalje da budu supstituirane sa 1-5 halogena, $S(O)_mR_{2a}$, 1 do 3 od OR_{2a} i aril grupe mogu da budu dalje supstituirane sa fenil, fenoksi, halofenil, 1 do 3 od C_1 - C_6 alkil, 1 do 3 halogena, 1 do 2 OR_2 , metilen-dioksi, $S(O)_mR_2$, 1 do 2 CF_3 , OCF_3 , nitro, $N(R_2)(R_2)$, $N(R_2)C(O)(R_2)$, $C(O)OR_2$, $C(O)N(R_2)(R_2)$, $SO_2N(R_2)(R_2)$, $N(R_2)SO_2$ aril ili $N(R_2)SO_2R_2$

R_2 je vodik, C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, i gdje su dvije C_1 - C_6 alkil grupe prisutne na jednom atomu, one mogu opciono da budu spojene tako da formiraju C_3 - C_8 ciklični prsten opciono uključujući kisik, sumpor ili NR_{2a} ;

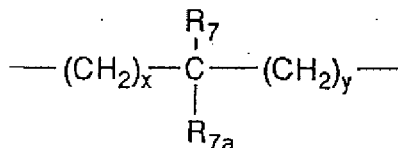
R_{2a} je vodik ili C_1 - C_6 alkil;

R_{3a} i R_{3b} su nezavisno vodik, halogen, C_1 - C_6 alkil, OR_2 , cijano, OCF_3 , metilendioksi, nitro, $S(O)_mR$, CF_3 ili $C(O)OR_2$ i kada su R_{3a} i R_{3b} u orto rasporedu, oni mogu da budu spojeni tako da formiraju C_5 do C_8 alifatični ili aromatični prsten opciono uključujući 1 ili 2 heteroatoma odabrana od kisika, sumpora ili dušika;

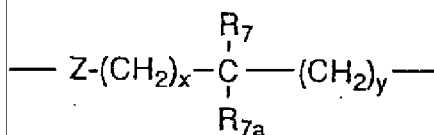
R_4 i R_5 su nezavisno vodik, C_1 - C_6 alkil, supstituirani C_1 - C_6 alkil, supstituirani C_1 - C_6 alkil, gdje supstituenti mogu da budu 1 do 5 halogena, 1 do 3 hidroksi, 1 do 3 C_1 - C_{10} alkanoiloksi, 1 do 3 C_1 - C_6 alkoksi, fenil, fenoksi, 2-furil, C_1 - C_6 alkoksikarbonil, $S(O)_m(C_1$ - C_6 alkil); ili R_4 i R_5 mogu da budu uzeti zajedno tako da formiraju $-(CH_2)_L L_a(CH_2)_s-$ gdje je L_a $C(R_2)_2$, O, $S(O)_m$ ili $N(R_2)$, nisu nezavisno 1 do 3 i R_2 je kao što je definirano gore;

R_6 je vodik ili C_1 - C_6 alkil;

A je



ili



gdje su x i y nezavisno 0-3;

Z je N-R₂ ili O;

R₇ i R_{7a} su nezavisno vodik, C₁-C₆ alkil, trifluorometil, fenil, supstituirani C₁-alkil, gdje su supstituenti imidazolil, fenil, indolil, p-hidroksifenil, OR₂, S(O)_mR₂, C(O)OR₂, C₃-C₇ cikloalkil, N(R₂)(R₂), C(O)N(R₂)(R₂); ili R₇ i R_{7a} mogu nezavisno da budu spojeni za jednu ili obje R₄ i R₅ grupe, tako da formiraju alkilen mostove između terminalnog dušika i alkil dijela R₇ j R=7a grupa, gdje most sadrži 1 do 5 ugljikovih atoma;

B, D, E i F su nezavisno C(R₈) (R₁₀), ili C=O, tako da jedan ili dva od B, D, E, ili F mogu opcionalno da ne osigura 5-to, 6-to, ili 7-mo člani prsten; ili B i D ili D i E uzeti zajedno mogu da budu CR₈CR₁₀ može da obuhvaća benzofuziju u kojoj su R₈ i R₁₀ etilenske jedinice spojene tako da formiraju fenil prsten;

R₈ i R₁₀ su nezavisno vodik, R₂, (CH₂)_q aril, (CH₂)_qO(R₂), (CH₂)_t aril, (CH₂)_qOC(O)R₂, (CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qOC(O)N(R₂)(R₂), (CH₂)_qOC(O)N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qC(O)R₂, (CH₂)_qC(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qC(O)OR₂, (CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t aril, (CH₂)_qC(O)N(R₂)(R₂), (CH₂)_qC(O)N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qN(R₂)(R₂), (CH₂)_qN(R₂)(R₉), (CH₂)_qS(O)_mR₂, (CH₂)_qS(O)_m(CN₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂N(R₂)(R₂), (CH₂)_qSO₂N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_q(1H-tetrazol-5-il), (CH₂)_qC(O)NHSO₂R₂, (CH₂)_qC(O)NHSO₂(CH₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂NHC(O)R₂, (CH₂)_qSO₂NHC(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂NH(CH₂)_t aril, (CH₂)_qSO₂NH-C=N i (CH₂)_t mogu

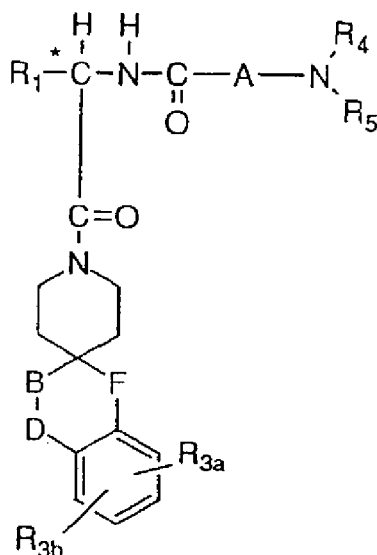
da budu supstituirani sa 1-2 C₁₋₄ alkil i R₂, (CH₂)_q i aril grupe mogu opcionalno da budu supstituirane sa 1 do 5 halogena, sa 1 do 3 OR_{2a}, C(O)O(CH₂)_t aril, sa 1 do 3 C₁-C₄alkil, C(O)N(R_{2a}), SO₂N(R_{2a})(R_{2a}), S(O)_mR_{2a}, N(R_{2a})(R_{2a}), sa 1 do 2 CF₃ ili 1H-tetrazol-5-il;

R₉ je R₂, (CH₂)_q aril, C(O)R₂, C(O)(CH₂)_t aril, C(O)N(R₂)(R₂), C(O)N(R₂)(CH₂)_t aril, C(O)OR₂, C(O)O(CH₂)_t aril, S(O)₂N(R₂)(R₂), SO₂N(R₂)(CH₂)_t aril, SO₂R₂ ili SO₂(CH₂)_t aril i (CH₂)_t grupa može da bude supstituirana sa 1 do 2 C₁-C₄ alkil i R₂, (CH₂)_q i aril grupe mogu opcionalno da budu supstituirane sa 1 do 5 halogena, sa 1 do 3 OR_{2a}, C(O)O(CH₂)_t aril, sa 1 do 3 C₁-C₄ alkil, C(O)N(R_{2a})(R_{2a}), SO₂N(R_{2a})(R_{2a}), S(O)_mR_{2a}, N(R_{2a})(R_{2a}) ili sa 1 do 2 CF₃.

m je 0 do 2; n je 1 ili 2; q je 0 do 3; t je 0 do 3; i

G, H, I i J su atomi ugljika, dušika, sumpora ili kisika, tako da je najmanje jedan heteroatom, a jedan od G, H, I ili J može opcionalno da nedostaje, tako da se dobivaju 5-to ili 6-to člani heterociklični aroratični prstenovi; i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što ima formulu:



Formula III

gdje R_1 C_1 - C_{10} alkil, aril (C_1 - C_4 alkil), C_3 - C_6 cikloalkil (C_1 - C_4 alkil), (C_1 - C_4 alkil)-K-(C_1 - C_4 alkil), aril (C_0 - C_5 alkil)-K-(C_1 - C_4 alkil), (C_3 - C_7 cikloalkil)(C_0 - C_5 -alkil)-K-(C_1 - C_4 alkil) gdje je K O, $S(O)_m$, $-CR_2=CR_2-$ ili $-C=C-$; ili $N(R_2)C(O)$ gdje R_2 i alkil grupe mogu dalje da budu supstituirane sa 1 do 7 halogena, $S(O)_m$ C_1 - C_4 alkil, sa 1 do 2 OR_2 ili $C(O)OR_{2a}$ i aril grupe mogu dalje da budu supstituirane sa 1 do 2 C_1 - C_4 alkil, sa 1 do 2 halogena, OR_2 , CF_3 , OCF_3 , metilendioksi, $S(O)_mR_{2a}$, $SO_2N(R_{2a})$ (R_{2a}) ili $N(R_{2a})SO_2R_{2a}$;

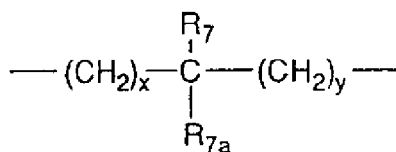
R_2 je vodik, C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_7 cikloalkil, i, ako su dvije C_1 - C_6 alkil grupe prisutne na jednom atomu, one mogu da budu opciono tako spojene da formiraju C_4 - C_6 ciklični prsten opciono uključujući kisik, sumpor ili NR_{2a} ;

R_{2a} je vodik ili C_1 - C_6 alkil;

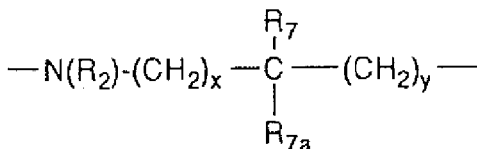
R_{3a} i R_{3b} su nezavisno vodik, halogen, C_1 - C_4 alkil, OR_2 , metilendioksi, nitro, $S(O)_mC_{1-4}$ alkil, CF_3 ili $C(O)OR_2$;

R_4 i R_5 su nezavisno vodik, C_1 - C_6 alkil, supstituirani C_1 - C_6 alkil, gdje supstituenti mogu da budu 1 do 5 halogena, 1 do 2 hidroksi, 1 do 2 C_1 - C_6 alkiloksi ili $s(O)_m$ (C_1 - C_4 alkil);

A je:



ili



gdje su x i y nezavisno 0-3;

R_7 i R_{7a} su nezavisno vodik, C_1 - C_4 alkil, supstituirani C_1 - C_4 alkil, gdje su supstituenti od 1 do 3 fluoro ili imidazolil, fenil, indolil, $S(O)_mC_1$ - C_4 alkil, $C(O)OR_2$ ili R_7 i R_{7a} -mo nezavisno da bude spojen za jednu ili obje

od R₄ i R₅ grupa, tako da formira alkilen mostove između terminalnog dušika i alkil dijela R₇ ili R_{7a} grupa, gdje mostovi sadrže 1 do 3 atoma ugljika;

B, D i F su nezavisno C(R₈)(R₁₀) ili C=O, tako da jedan od B, D ili F može opcionalno da nedostaje da bi se osigurao 5-to ili 6-to člani prsten; B i D uzeti zajedno mogu da budu CR₈=CR₁₀ i CR₈=CR₁₀ mogu da obuhvate benzofuziju u kojoj su R₈ i R₁₀ etilenske jedinice spojene tako da formiraju fenil prsten;

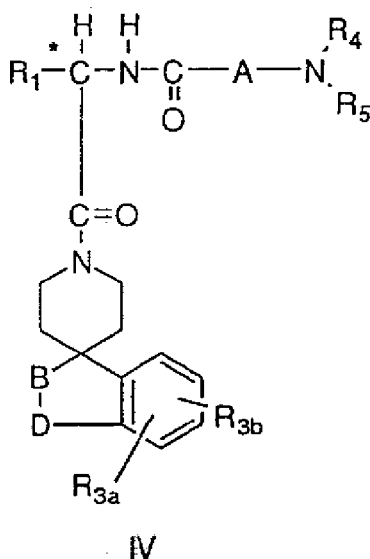
R₈ i R₁₀ su nezavisno vodik, R₂, (CH₂)_q aril, (CH₂)_qOR₂, (CH₂)_qO(CH₂)_i aril (CH₂)_qOC(O)R₂, (CH₂)_qC(O)OR₂, (CH₂)_qC(O)O(CH₂)_i aril, (CH₂)_qC(O)N(R₂)(R₂), (CH₂)_qC(O)N(R₂)_i aril, (CH₂)_qN(R₂)C(O)R₂, (CH₂)_qN(R₂)C(O)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qN(R₂)C(0)N(R₂)(R₂), (CH₂)_qN(R₂)C(0)N(R₂)(CH₂)_t aril, (CH₂)_qN(P₂)S0₂R₂, (CH₂)_qN(R₂)S0₂(CH₂)_t aril, (CH₂)_qS(O)_mR₂, (CH₂)_qS(O)_m(CH₂)_i aril, (CH₂)_qS(O)_mN(H)CN, (CH₂)_q(1H-tetrazol-5-il), (CH₂)_qC(O)NHSO₂R₂, (CH₂)_qC(O)NHSO₂(CH₂)_i aril, (CH₂)_qSO₂NH(CH₂)_i aril, (CH₂)_qSO₂NHC(O)R₂, (CH₂)_qSO₂NHC(O)(CH₂)_t aril i (CH₂)_i i (CH₂)_q mogu da budu supstituirane sa 1 do 2 C₁-C₂ alkil i R₂ i aril grupe mogu opciono da budu supstituirane sa 1 do 2 halogena, OR₂, C(O)OR₂, C(O)O(CH₂)_i aril, S(O)_mC₁-C₄alkil, sa 1 do 2 C₁-C₃ alkil ili 1H-tetrazol-5-il;

```
m je 0 do 2; q je 0 do 3; t je 0 do 3; i
```

aril grupa je fenil, naftil, piridil, tienil, furanil, indolil, N-metil indolil, tiazolil, ili pirimidinil i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time**, što F nije prisutno.

Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što ima formulu:

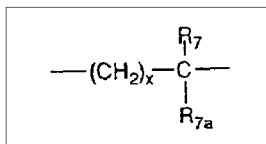


R₁ je C₁-C₁₀ alkil, aril (C₁-C₄ alkil), C₅-C₆ cikloalkil(C₁-C₄ alkil) ili (C₁-C₄ alkil)-K-C₁-C₂ alkil-, aril (C₀-C₂alkil)-K-(C₁-C₂alkil), C₃-C₆ cikloalkil (C₀-C₂-alkil), gdje je K O, S(O)_m i aril grupe mogu da budu dalje supstituirane sa 1 do 2 C₁-C₄ alkil, sa 1 do 2 OR₂, C(O)OR₂, S(O)_mR₂ ili 1 do 3 halogena; R₂ je vodik, C₁-C₄ alkil, C₃-C₆ cikloalkil, i, ako su dva C₁-C₄ alkila prisutna na jednom atomu, oni mogu opciono da budu spojeni tako da formiraju C₅-C₆ ciklični prsten koji opciono uključuje kisik ili NR_{2a};

R_{2a} je vodik ili C₁-C₄ alkil;

R_{3a} i R_{3b} su nezavisno vodik, halogen, C₁-C₄ alkil, hidroksi, C(O)OR₂, hidroksi, C₁-C₄ alkoksi, S(O)_mC₁-C₄ alkil ili CF₃;

R₄ i R₅ su nezavisno vodik, C₁-C₄alkil, supstituirani C₁-C₄ alkil, gdje supstituenti mogu da budu 1 do 2 hidroksi ili S(O)_m, (C₁-C₃alkil);



gdje je x 0 ili 1

R_7 i R_{7a} su nezavisno vodik, C_1 - C_3 alkil; ili R_7 i R_{7a} mogu nezavisno da budu spojeni za jednu ili obje od R_4 i R_5 grupa tako da formiraju alkilen mostove između terminalnog dušika i alkil dijela R_7 i R_{7a} grupa, tako da formiraju 5-to ili 6-to člane prstenove koji sadrže terminalni dušik.

B i D su nezavisno $C(R_8)(R_{10})$, $C=O$, ili B i D uzeti zajedno mogu da budu $CR_8=CR_{10}$;

R_8 i R_{10} su nezavisno vodik, R_2 , $(CH_2)_q$ aril, $(CH_2)_qOR_2$, $(CH_2)_qO(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qOC(O)R_2$, $(CH_2)_qC(O)OR_2$, $(CH_2)_qO(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qC(O)N(R_2)(R_2)$, $(CH_2)_qC(O)N(R_2)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)R_2$, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)N(R_2)(R_2)$, $(CH_2)_qN(R_2)C(O)N(R_2)(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qN(R_2)SO_2R_2$, $(CH_2)_qN(R_2)SO_2(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qS(O)_mR_2$, $(CH_2)_q(1H\text{-tetrazol-5-il})$, $(CH_2)_qC(O)NHSO_2R_2$, $(CH_2)_qC(O)NHSO_2(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qSO_2NH(CH_2)_t$ aril, $(CH_2)_qSO_2NHC(O)R_2$, $(CH_2)_qSO_2NHC(O)(OH)_t$ aril i $(CH_2)_q$ grupe mogu da budu supstituirane sa 1 do 2 C_1 - C_2 alkil i R_2 i aril grupe mogu da budu opcionalno supstituirane sa 1 do 2 halogena, OR_{2a} , $C(O)OR_{2a}$, $C(O)O(CH_2)_t$ aril, $S(O)_mR_{2a}$, sa 1 do 2 C_1 - C_3 alkil ili 1H-tetrazol-5-il;

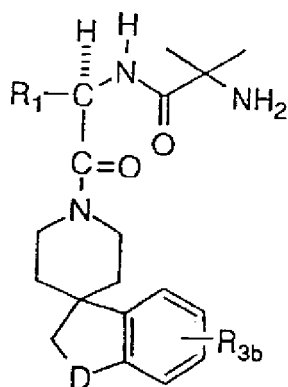
m je 0 do 2;

q je 0 do 2;

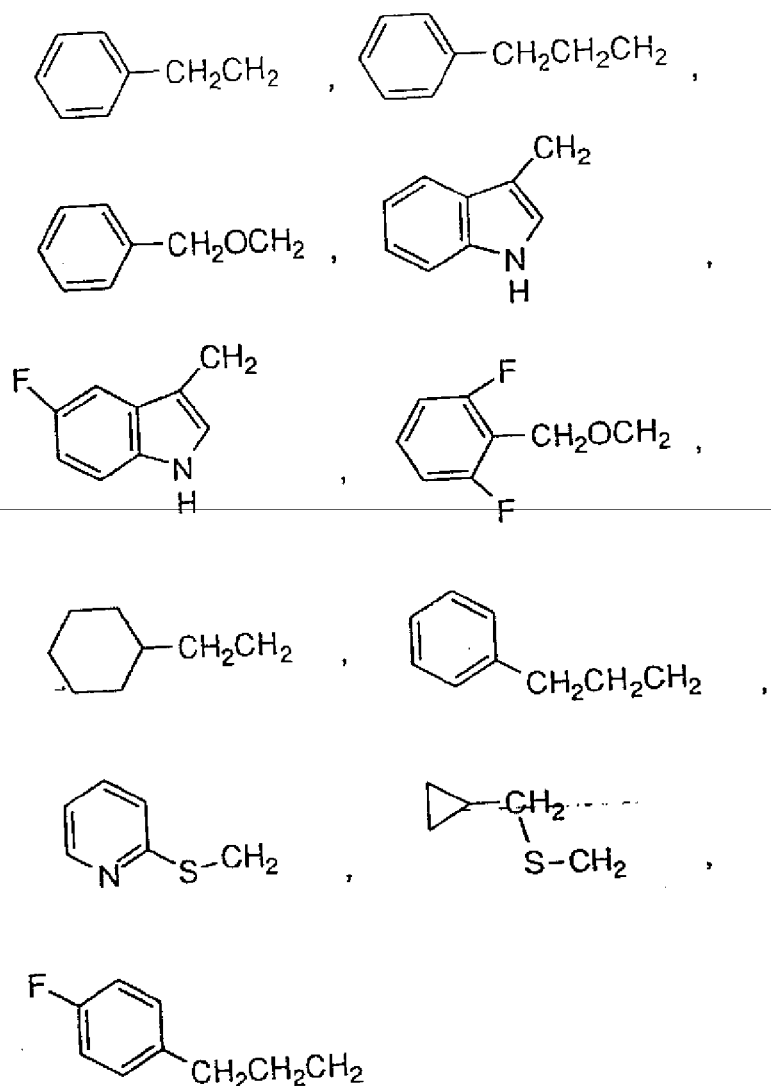
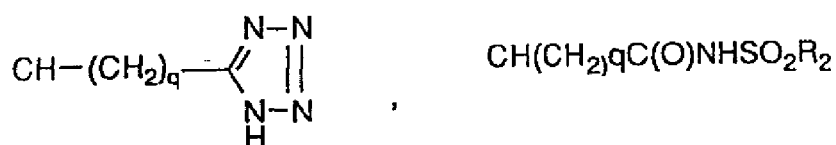
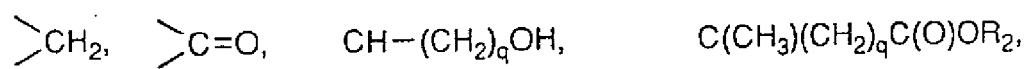
t je 0 do 2; i

aril je fenil, piridil, indolil, N-metil indolil, ili pirimidinil, ili tienil i njihove farmaceutski prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

5. Spoj, **naznačen time**, što ima formulu



Formula V

R¹ jeR_{3a} je H, fluor:

R₂ je H ili C₁-C₄ alkil; q je 0, 1, 2; i njegove farmaceutske prihvatljive soli i individualni diastereoizomeri.

6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je:

N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid.

N-/1(RS)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(RS)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(RS)-/(2,3-Dihidro-3(RS0)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(1H-indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-2-(indol-3-il)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(fenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-karbonil/-2-(2',6'-difluorofenilmetiloksi)etil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(RS)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)-3-fenilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-3-cikloheksilpropil/2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3-oksospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid

N-/1(R)-/(2,3-Dihidro-3(RS)-hidroksispiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-1'-il)karbonil/-4-fenilbutil/-2-amino-2-metilpropanamid

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina

Etil estar 1'/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilna kiselina

Etil estar 1'/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-karboksilne kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

1'-(2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octena kiselina

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octena kiselina

Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octene kiseline

Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octene kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-oksopropil)amino/-3-(5-fluoro-indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octena kiselina

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octena kiselina

Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octene kiseline

Etil estar 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octene kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(fenil-metoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(fenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(2,6-difluorfenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(2,6-difluorfenilmetoksi)-1-oksopropil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-3-(5-fluoroindol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionska kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiseline

1'-/2(r)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octena kiselina

1'-2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R)-octena kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-octene kiseline

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(R) octene kiseline

N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-acetamid

N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3(S)-acetamid

N-Etil-1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin-3-acetamid

1'-(2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octene kiseline

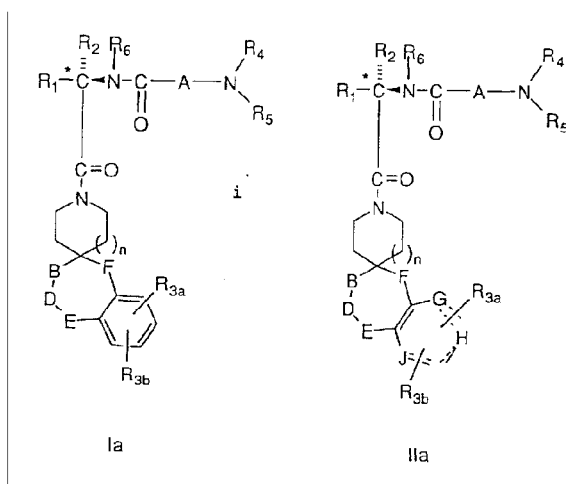
1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionska kiselina

Etil ester 1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)-amino/-5-fenil-1-oksopentil/-2,3-dihidrospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-propionske kiseline

1'-/2(R)-/(2-amino-2-metil-1-oksopropil)amino/-3-(indol-3-il)-1-oksopropil/-2,3-dihidro-6-fluorospiro/1H-inden-1,4'-piperidin/-3-octena kiselina

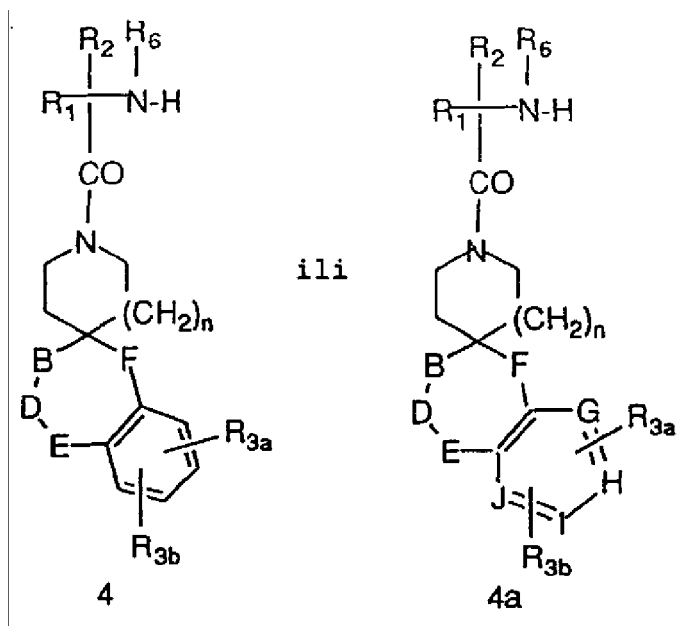
i njihove soli.

7. Stereospecifični spojevi prema zahtjevu 1, **naznačena time**, što

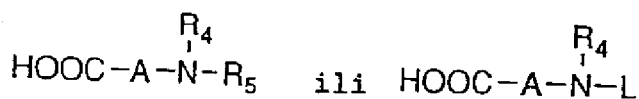


gdje su R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} ; R_4 , R_5 , R_6 , A, B, D, E, F, G, H, I, J, i n kao što su definirani u zahtjevu 1.

8. Postupak za dobivanje spoja prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što obuhvaća reakciju spoja formule:

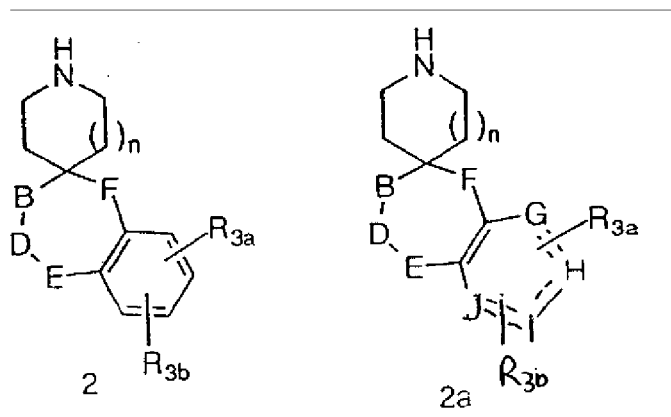


sa spojem koji ima formulu

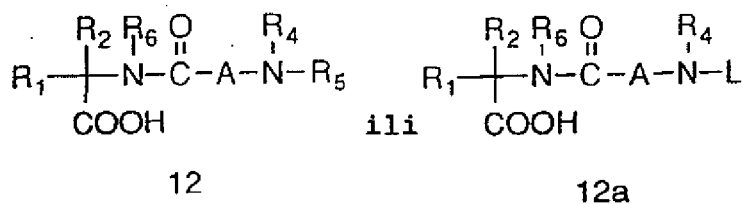


gdje su R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , R_6 , A, B, D, E, F, G, H, I, J i n kao što su definirani u zahtjevu 1.

9. Postupak za dobivanje spoja prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što obuhvaća reakciju spoja koji ima formulu:



sa spojem koji ima formulu



gdje su R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , R_6 , A, B, C, D, E, F, G, H, I, J i n kao što su definirani u zahtjevu 1 i L je zaštitna grupa koja se zatim uklanja ukoliko je prisutna i formiraju se soli ako se želi.

10. Postupak za povećanje nivoa endogenog hormona rasta kod čovjeka ili životinje, **naznačen time**, što obuhvaća primjenu kod takvog čovjeka ili životinje efikasne količine spoja prema zahtjevu 1.
- 5 11. Kompozicija korisna za povećanje endogene proizvodnje ili oslobađanja hormona rasta kod čovjeka ili životinje, **naznačena time**, što obuhvaća inertni nosač i efikasnu količinu spoja prema zahtjevu 1.
12. Kompozicija korisna za povećanje endogene proizvodnje ili oslobađanja hormona rasta kod čovjeka ili životinje, **naznačena time**, što obuhvaća inertni nosač i efikasnu količinu spoja prema zahtjevu 1 upotrebljene u kombinaciji sa drugim stimulansima lučenja hormona rasta, kao što su GHRP6, GHRP-1, faktorom oslobađanja hormona rasta (GRF) ili jednim od njegovih analoga ili IGF-1 ili IGF-2, ili B-HT920.
- 10 13. Postupak za tretiranje osteoporoze, **naznačen time**, što obuhvaća primjenu na pacijentu sa osteoporozom kombinacije bisfosfonatnog spoja i spoja prema zahtjevu 1.
14. Postupak prema zahtjevu 12, **naznačen time**, što je bisfosfonatni spoj alendronat.
- 15 15. Kompozicija korisna za tretiranje osteoporoze, **naznačena time**, što obuhvaća kombinaciju bisfosfonatnog spoja i spoja prema zahtjevu 1.
16. Kompozicija prema zahtjevu 14, **naznačena time**, što je bisfosfonatni spoj alendronat.

SAŽETAK

Opisani su izvjesni novi spojevi identificirani kao spiro piperidini i homolozi koji potpomažu oslobađanje hormona rasta kod ljudi i životinja. Ovo svojstvo može da se iskoristi da se potpomogne rast životinja za hranu i da se postigne efikasnija proizvodnja proizvoda od mesa dobrih za jelo, a kod ljudi, za tretiranje fizioloških ili medicinskih stanja koja se karakteriziraju nedostatkom lučenja hormona rasta, kao što je mali stas kod djece s nedostatkom hormona rasta, i za tretiranje medicinskih stanja koja se poboljšavaju anaboličkim efektima hormona rasta. Također su opisane kompozicije koje oslobađaju hormon rasta koje sadrže takve spiro spojeve kao aktivnu komponentu.