

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 -3953

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.05.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.05.1999 19.04.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/183058 2000/552632**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/11847**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/66556**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/34 A 61 P 5/00

C 07 D 491/10

C 07 D 209/96

C 07 D 401/04

C 07 D 409/04

C 07 D 405/04

C 07 D 403/04

A 61 K 31/40

/(C 07 D 491/10, C 07 D 317:00, C 07 D 209:00, C 07 D 491/10, C 07 D 209:00, C 07 D 491/10, C 07 D 311:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION,
Madison, NJ, US;
LIGAND PHARMACEUTICALS, INC., San Diego,
CA, US;

(72) Původce:

Fensome Andrew, Wayne, PA, US;
Miller Lori L., Wayne, PA, US;
Ullrich John W., Schwenksville, PA, US;
Bender Reinhold H. W., Walley Forge, PA, US;
Zhang Puwen, Audubon, PA, US;
Wrobel Jay E., Lawrenceville, NJ, US;
Zhi Lin, San Diego, CA, US;
Jones Todd K., Solana Beach, CA, US;
Edwards James P., San Diego, CA, US;
Tegley Christopher M., Thousand Oaks, CA, US;

(74) Zástupce:

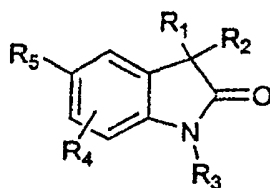
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Indolinové deriváty jako antagonisté
progesteronu**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin vzorce I, které jsou antagonisté
receptoru pro progesteron, jejich výroby a použití.



(I)

Indolinové deriváty jako antagonisté progesteronu

Oblast techniky

Tento vynález se týká sloučenin, které působí jako agonisté receptoru pro progesteron, jejich přípravy a použití.

Dosavadní stav techniky

Intracelulární receptory (IR) tvoří skupinu strukturálně příbuzných genových regulátorů známých pod názvem "transkripční faktory závislé na ligandu" (R. M. Evans, Science, 240, 889, 1988). Rodina steroidních receptorů je podskupina rodiny IR, včetně receptoru pro progesteron (PR), receptoru pro estrogen (ER), receptoru pro androgen (AR), receptoru pro glukokortikoid (GR) a receptoru pro mineralokortikoid (MR).

Přirozený hormon nebo ligand pro PR je steroid progesteron, ale byly vytvořeny syntetické sloučeniny, jako je například medroxyprogesteronacetát nebo levonorgestrel, které také slouží jako ligandy. Jakmile se ligand vyskytuje v tekutině obklopující buňku, přechází přes membránu prostřednictvím pasivní difúze a váže se na IR za tvorby komplexu receptor/ligand. Tento komplex se váže ke specifickým genovým promotorům přítomným v buněčné DNA. Jak je komplex navázán k DNA, moduluje produkci mRNA a proteinu, který je tímto genem kódován.

Sloučenina, která se váže na IR a napodobuje účinek přirozeného hormonu, se nazývá agonista, zatímco sloučenina, která účinek hormonu inhibuje, je antagonist.

PR antagonisté mohou být použiti pro antikoncepci. V této souvislosti mohou být podáváni samotní (Ulmann, et al, Ann. N.Y. Acad. Sci., 261, 248, 1995), v kombinaci s PR agonistou

(Kekkonen, et al, Fertility and Sterility, 60, 610, 1993) nebo v kombinaci s parciálním ER antagonistou, jako je například tamoxifen (WO 96/19997 A1, 4. července, 1996).

PR antagonisté mohou být také použitelní pro léčení karcinomů prsu závislých na hormonech (Horwitz, et al, Horm. Cancer, 283, pub: Birkhaeuser, Boston, Mass., vyd. Vedeckis) a také karcinomů dělohy a vaječníků. PR antagonisté mohou také být použitelní pro léčení nemaligních chronických onemocnění, jako jsou například fibroidy (Murphy, et al, J. Clin. Endo. Metab., 76, 513, 1993) a endometrióza (Kettel, et al, Fertility and Sterility, 56, 402, 1991).

PR antagonisté mohou také být použitelní pro hormonální substituční léčbu pro pacientky po menopauze v kombinaci s parciálním ER antagonistou, jako je například tamoxifen (patent Spojených Států č. 5 719 136).

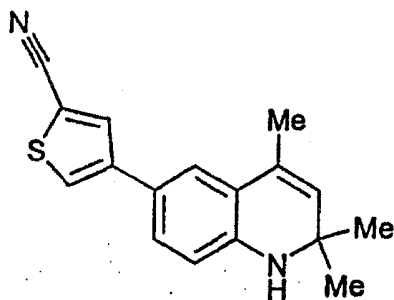
Bylo prokázáno, že PR antagonisté, jako je například mifepriston a onapriston, mohou být účinní v modelu hormonálně závislého karcinomu prostaty, což může indikovat jejich použitelnost v léčení této choroby u mužů (Michna, et al, Ann. N.Y. Acad. Sci., 761, 224, 1995).

Bylo prokázáno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu působí jako kompetitivní inhibitory vazby progesteronu k PR a působí jako antagonisté ve funkčních modelech, buď/nebo in-vitro a in-vivo. Tyto sloučeniny mohou být použity pro antikoncepci, pro léčení fibroidů, endometriózy, karcinomů prsu, děložních karcinomů, karcinomů vaječníků a prostaty a pro hormonální substituční léčbu po menopauze.

Jones, et al., popsali (patent Spojených Států č. 5 688 810) PR antagonistu dihydrochinolin A.

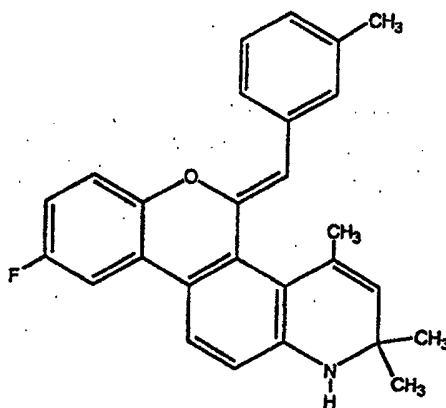
19.04.02

3



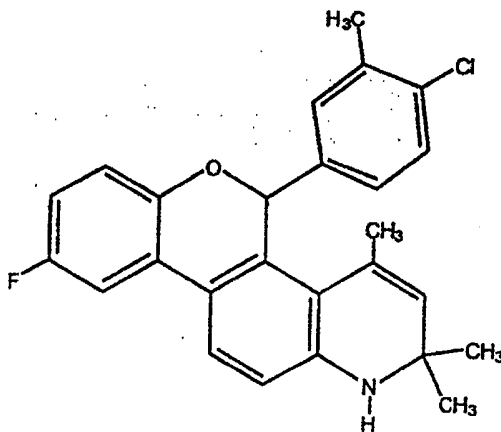
A

Jones, et al., popsali enolether B (patent Spojených Států č. 5 693 646) jako PR ligand.



B

Jones, et al., popsali sloučeninu C (patent Spojených Států č. 5 696 127) jako PR ligand.

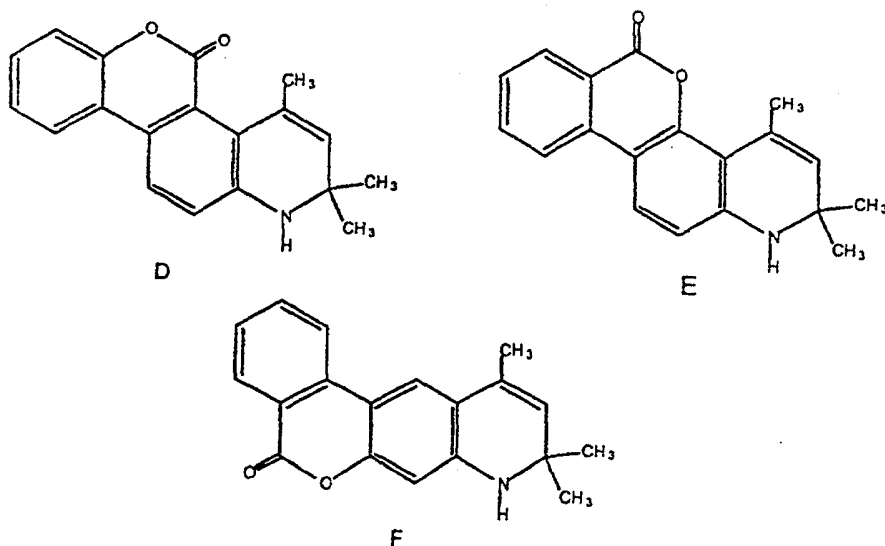


C

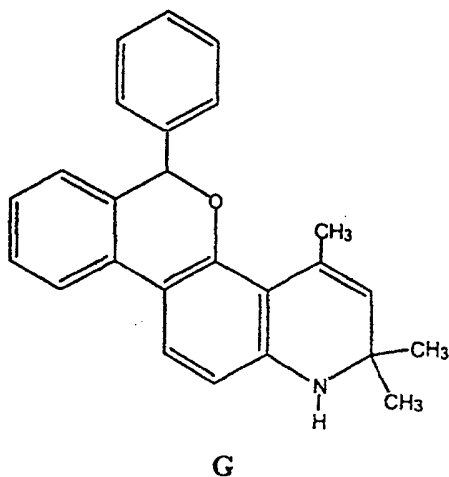
19.04.02

4

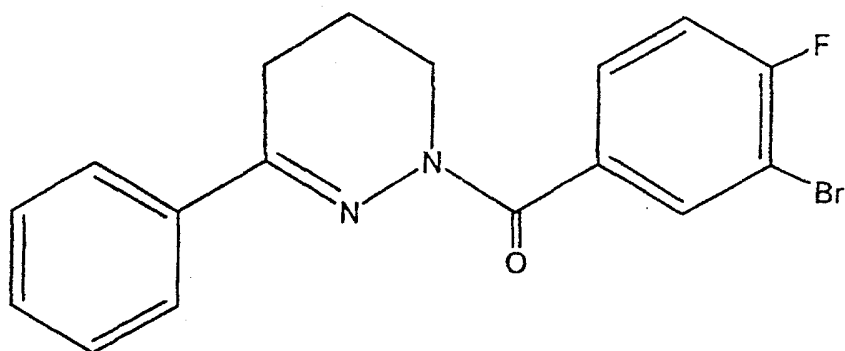
Zhi, et al., popsali laktony D, E a F jako PR antagonisty (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



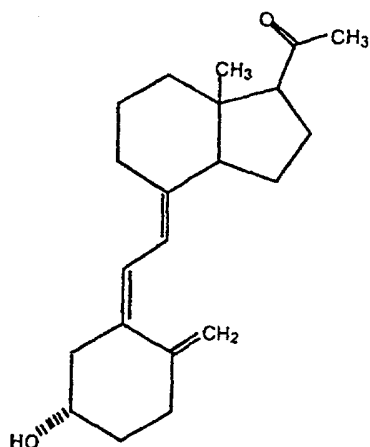
Zhi, et al., popsali ether G jako PR antagonistu (J. Med. Chem., 41, 291, 1998).



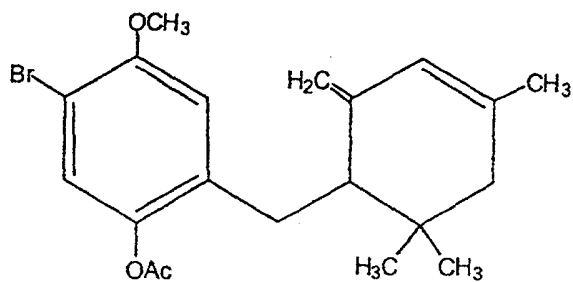
Combs, et al., popsali amid H jako ligand pro PR (J. Med. Chem., 38, 4880, 1995).

**H**

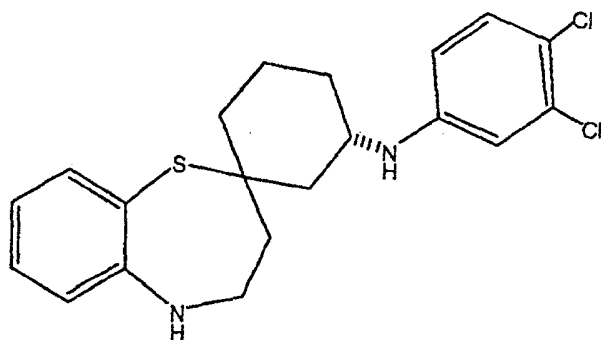
Perlman, et. al., popsali analog vitaminu D I jako PR ligand (Tet. Letters, 35, 2295, 1994).

**I**

Hamann, et al., popsali PR antagonistu J (Ann. N.Y. Acad. Sci., 761, 383, 1995).

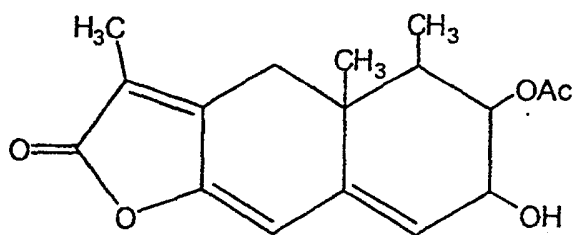
**J**

Chen, et al., popsali PR antagonistu K (Chen, et al., POI-37, 16. Int. Cong. Het. Chem., Montana, 1997).



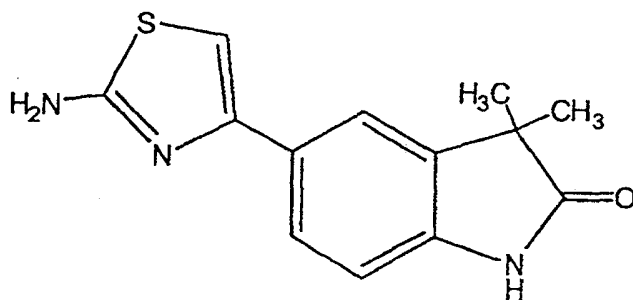
K

Kurihari, et. al., popsali PR ligand L (J. Antibiotics, 50, 360, 1997).



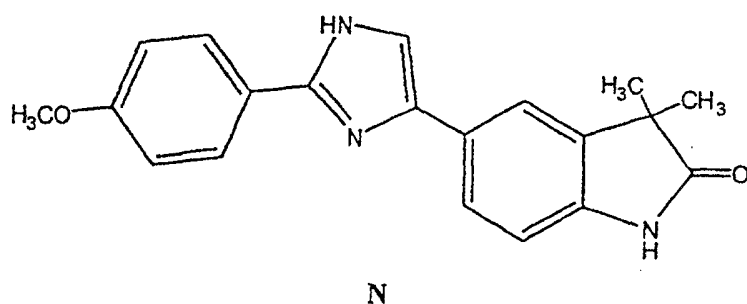
L

Kuhla, et al., popsali oxindol M jako kardiotonikum (WO 86/03749).

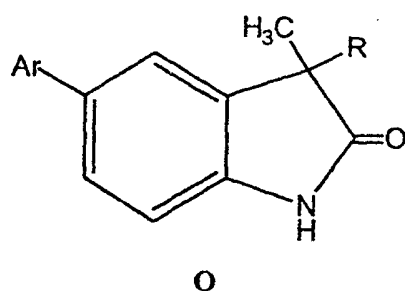


M

Weber popsal oxindol N pro kardiovaskulární indikace (WO 91/06545).

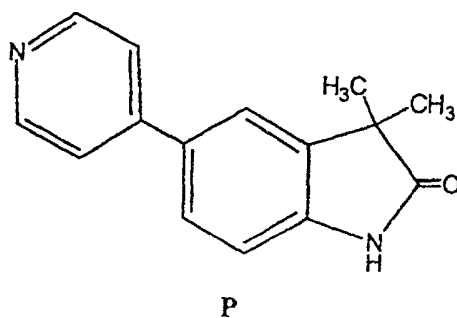


Fischer, et al., nárokovali způsob výroby sloučenin, které obsahují generickou strukturu O (patent Spojených Států č. 5 453 516).

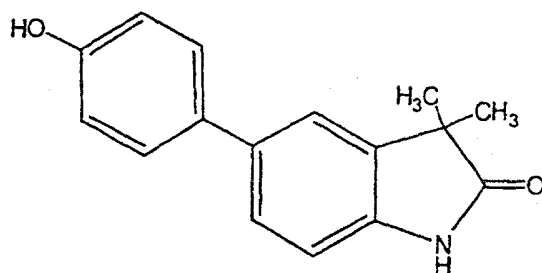


R = různý

Singh, et al., popsali PDE III inhibitor P (J. Med. Chem., 37, 248, 1994).

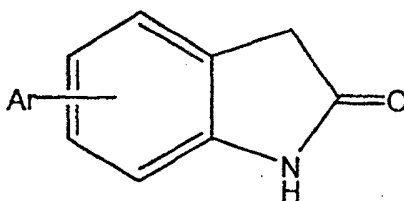


Andreani, et al., popsali cytotoxický přípravek Q (Acta. Pharm. Nord., 2, 407, 1990).



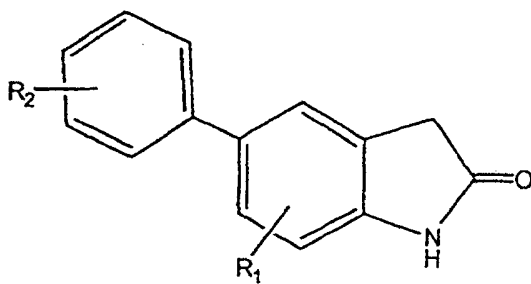
Q

Binder, et al., popsali strukturu R, což je meziprodukt pro přípravu COX II inhibitorů (WO 97/13767).



R

Walsh (A.H. Robins), popsali oxindol S jako meziprodukt (patent Spojených Států č. 4 440 785, patent Spojených Států č. 4 670 566).



S

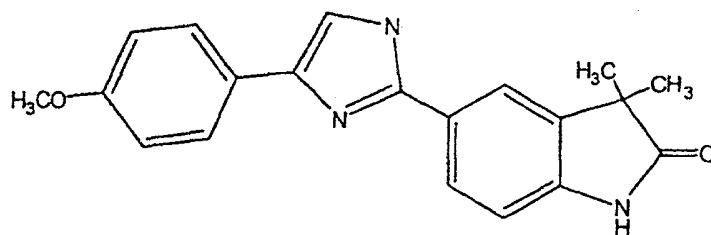
$R_1 = \text{F, Cl, Br, alkylová skupina, NH}_2$

$R_2 = \text{alkylová skupina, alkoxykupina, F, Cl, NH}_2, \text{CF}_3$

Bohm, et al., nárokovali oxindol T jako kardiovaskulární přípravek (WO 91/06545).

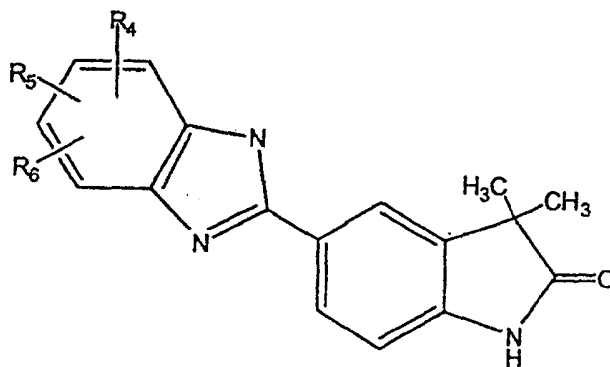
19.04.02

9



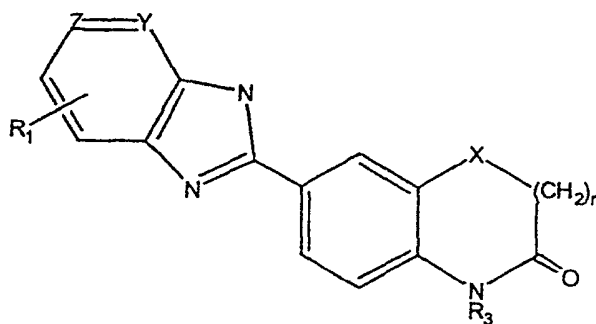
T

Bohm, et al., popsali generickou strukturu U (WO 91/04974).



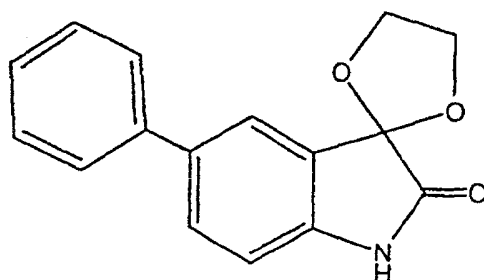
U

JP 63112584 A obsahuje generickou strukturu V:



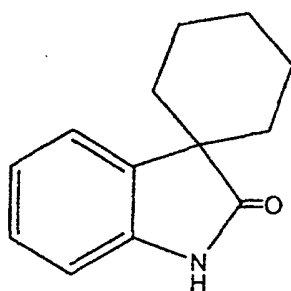
V

Boar, et al., popsali dioxolan W jako meziprodukt pro přípravu inhibitoru acetylcholinesterázy (WO 93/12085 A1).



W

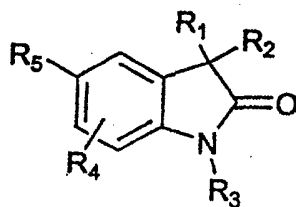
Kende, et al., popsali metodologii pro přípravu 3,3-substituovaných oxindolů, např. X, který byl použit v předkládaném vynálezu (Synth. Commun., 12, 1, 1982).



X

Podstata vynálezu

Tento vynález obsahuje sloučeniny vzorce 1:



(I)

kde:

R_1 a R_2 jsou vybrány nezávisle ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OH,

skupina O(alkyl), skupina O(alkyl) substituovaná na alkylové skupině, skupina OAc, arylová skupina, volitelně substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, volitelně substituovaná heteroarylová skupina, alkylarylová skupina, alkylheteroarylová skupina, 1-propynylová skupina nebo 3-propynylová skupina,

nebo R_1 a R_2 jsou spojeny a vytvářejí kruh obsahující jednu z následujících skupin: skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$, skupina $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H}$ nebo alkyl) CH_2CH_2-

nebo R_1 a R_2 obsahují dvojnou vazbu s jednou z následujících skupin: CMe_2 , skupina C(cykloalkyl), O, nebo skupina C(cykloether),

n je celé číslo 0 až 5,

m je celé číslo 1 až 4,

p je celé číslo 1 až 4,

R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina nebo substituovaná alkynylová skupina nebo skupina COR^A ,

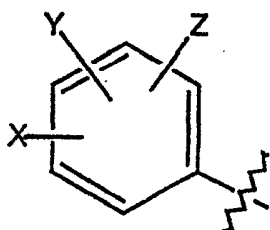
R^A je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů

uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_5 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří skupiny a), b) nebo c):

a) R_5 je trisubstituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X, Y a Z, jak je ukázáno níže:



kde:

X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina OH, skupina CN, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, S(O)alkylová skupina, S(O)₂-alkylová skupina, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO₂, perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 nebo 6 členy obsahující 1 až 3 heteroatomy, skupina COR^B, skupina OCOR^B nebo skupina NR^CCOR^B,

R^B je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina

obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^C je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

Y a Z jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo

b) R_5 je heterocyklický kruh s pěti nebo šesti členy s 1, 2 nebo 3 heteroatomy vybranými ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO₂ nebo skupina NR⁶ a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂ a alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D nebo skupina NR^ECOR^D,

R^D je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

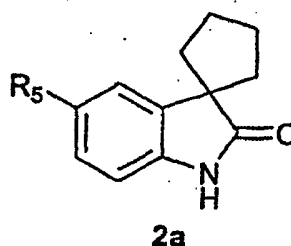
R^E je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_6 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo

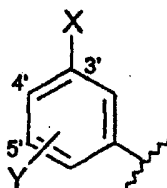
c) R_5 je indol-4-ylová skupina, indol-7-ylová skupina nebo benzo-2-thiofenová skupina, tato skupina je volitelně

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Chemical structure 2 is a benzimidazole derivative. It features a benzimidazole core with a cyclohexyl group attached to the 2-position and an R₅ substituent at the 6-position.



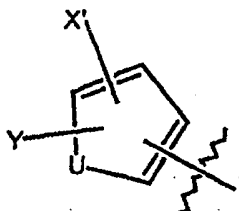
R₅ je disubstituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X a Y, jak je ukázáno níže:



Y je substituent v poloze 4' nebo 5' disubstituovaného benzenového kruhu vybraný ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Další výhodná skupina podle tohoto vynálezu obsahuje sloučeniny vzorců 2 a 2a, kde R_5 je kruh s pěti členy se strukturou ukázanou níže:



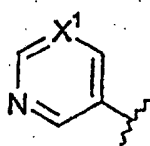
U je O, S nebo skupina NR^6 ,

R^6 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku CO_2 -alkylová skupina,

X' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, za podmínky, že když X' je CN, U není NR^6 ,

Y' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, F, skupina CN, skupina NO_2 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Další výhodná skupina vzorců 2 a 2a jsou ty, kde R_5 je kruh se šesti členy struktury ukázané níže



kde X^1 je N nebo skupina CX^2 ,

X^2 je halogen, skupina CN nebo skupina NO_2 ,
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat asymetrický atom uhlíku a některé sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více asymetrických center a vznikají z nich tedy optické izomery a diastereomery. I když je ve vzorcích 1 a 2 vynález ukázán bez ohledu na stereochemii, zahrnuje předkládaný vynález tyto optické izomery a diastereomery, a také racemické a rozštěpené, enantiomerně

čisté R a S stereoizomery, a také další směsi R a S stereoizomerů a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Termín "alkylová skupina" je použit v tomto textu k označení skupin saturevaných alifatických uhlovodíků jak s přímým tak i s rozvětveným řetězcem, které mají 1 až 8 atomů uhlíku, "alkenylová skupina" zahrnuje alkylové skupiny jak s přímým tak i s rozvětveným řetězcem s 1 nebo 2 dvojnými vazbami mezi dvěma atomy uhlíku a obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, "alkynylová" skupina pokrývá alkylové skupiny jak s přímým tak i s rozvětveným řetězcem s alespoň 1 nebo 2 trojnými vazbami mezi dvěma atomy uhlíku a obsahující 2 až 8 atomů uhlíku.

Termíny "substituovaná alkylová skupina", "substituovaná alkenylová skupina" a "substituovaná alkynylová skupina" se týkají alkylové skupiny, alkenylové skupiny a alkynylové skupiny, jak byly právě popsány, které mají jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, skupina OH, skupina NO₂, aminoskupina, arylová skupina, heterocyklická skupina, substituovaná arylová skupina, substituovaná heterocyklická skupina, alkoxyskupina, aryloxy, substituovaná alkyloxyskupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarboxyskupina, alkylaminoxyskupina, arylthioskupina. Tyto substituenty mohou být připojeny k jakémukoliv uhlíku alkylové skupiny, alkenylové skupiny nebo alkynylové skupiny za předpokladu, že připojení vytvoří stabilní chemickou skupinu.

Termín "arylová skupina" je použit v tomto textu k označení aromatického systému, který může být jednoduchý kruh nebo několikanásobné aromatické kruhy fúzované nebo spojené dohromady tak, že alespoň jedna část fúzovaných nebo spojených kruhů tvoří kondenzovaný aromatický systém. Arylové skupiny bez omezení tvoří fenylová skupina, naftylová skupina,

bifenylová skupina, antrylová skupina, tetrahydronaftylová skupina, fenantrylová skupina.

Termín "substituovaná arylová skupina" se týká arylové skupiny, jak byla právě definována, mající jeden až čtyři substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, skupina OH, skupina NO₂, aminoskupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, substituovaná alkyloxy skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarboxy skupina, alkylaminoxy skupina nebo arylthio skupina.

Termín "heterocyklická skupina" je použit v tomto textu k označení stabilního monocyklického kruhu se 4 až 7 členy nebo stabilního multicyklického heterocyklického kruhu, který je satureovaný, částečně nesatureovaný nebo nesatureovaný a který se skládá z atomů uhlíku a z jednoho až čtyř heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atomy N, O a S. Atomy N a S mohou být oxidovány. Heterocyklický kruh také zahrnuje každý multicyklický kruh, ve kterém je každý z výše definovaných heterocyklických kruhů fúzován k arylovému kruhu. Heterocyklický kruh může být připojen na každém heteroatomu nebo atomu uhlíku za předpokladu, že výsledná struktura je chemicky stabilní. Takové heterocyklické skupiny zahrnují například tetrahydrofuranový kruh, piperidinylový kruh, piperazinylový kruh, 2-oxopiperidinylový kruh, azepinylový kruh, pyrrolidinylový kruh, imidazolylový kruh, pyridylový kruh, pyrazinylový kruh, pyrimidinylový kruh, pyridazinylový kruh, oxazolylový kruh, isoxazolylový kruh, morfolinylový kruh, indolylový kruh, chinolinylový kruh, thienylový kruh, furylový kruh, benzofuranylový kruh, benzothiénylový kruh, thiamorfolinylový kruh, thiamorfolinylsulfoxidový kruh a isochinolinylový kruh.

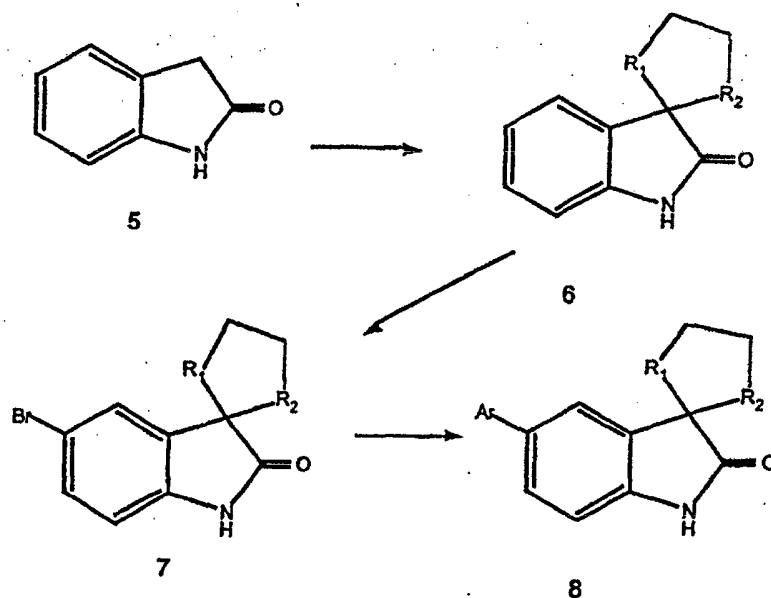
Termín "substituovaná heterocyklická skupina" je použit v tomto textu k označení právě definovaného heterocyklického

kruhu majícího 1 až 4 substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, skupina OH, skupina NO₂, aminoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, alkenylová skupina, substituovaná alkenylová skupina, alkynylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy, substituovaná alkyloxy skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarboxy skupina, alkylaminoxy skupina nebo arylthioskupina.

Termín "thioalkylová skupina" je použit v tomto textu k označení skupiny SR, kde R je alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku. Termín "alkoxy skupina" je použit v tomto textu k označení skupiny OR, kde R je alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku. Termín "aryloxy skupina" je použit v tomto textu k označení skupiny OR, kde R je arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina, jak byly definovány výše. Termín "alkylkarbonylová skupina" je použit v tomto textu k označení skupiny RCO, kde R je alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku. Termín "alkylkarboxy skupina" je použit v tomto textu k označení skupiny COOR, kde R je alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku. Termín "aminoalkylová skupina" se týká jak sekundárního, tak terciárního aminu, kde alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku, mohou být buď stejné nebo odlišné, a bod připojení je na atomu dusíku. Termín "halogen" se týká Cl, Br, F nebo I.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být připraveny způsoby popsány dále.

Schéma I

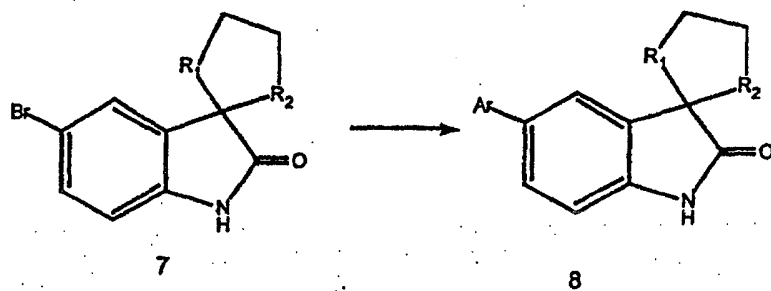


Podle schématu 1 je komerčně dostupný oxindol 5 podroben působení směsi silné organokovové báze (např. butyllithia, diisopropylamidu lithného, hexamethyldisilazidu draselného) v inertním rozpouštědle (např. THF, diethylether) v dusíkové atmosféře při snížené teplotě (přibl. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) (Kende, et al, Synth. Commun., 12, 1, 1982). Výsledný dianion je poté podroben působení nadbytku elektrofilu, jako je například alkylhalogenid, výhodně jodid. Jestliže R_1 a R_2 mají být spojeny, například produkt 6 obsahuje spirocyklický kruh v poloze 3, pak by elektrofil měl být dvojfunkční, tj. dijodid. Následná bromace 6 pokračuje hladce s bromem v octové kyselině (je-li nezbytné, může být přidáno organické rozpouštědlo, jako je například dichlormethan), v přítomnosti acetátu sodného, za vzniku arylbromidu 7. Bromid 7 reagoval se solí palladia (např. tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0)) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, dimethoxyethan, aceton, ethanol nebo toluen) při teplotě místnosti v inertní atmosféře (argon, dusík). Směs je poté podrobena působení arylboronové kyseliny nebo esteru boronové kyseliny a báze (uhličitan

sodný, triethylamin, fosfát draselný) ve vodě nebo zdroje fluoridu (fluorid cesný) v bezvodých podmínkách. Požadovaný produkt 8 je pak izolován a purifikován standardními prostředky.

Jestliže R_1 a R_2 jsou různé, poté je meziprodukt 6 je připraven reakcí dianionu 5 s jedním ekvivalentem elektrofilu R_1-X (X = odstupující skupina, např. I). Výsledná mono-alkylovaná sloučenina pak může být izolována a opět podrobena reakčním podmínkám s použitím R_2-X nebo alternativně použita *in situ* pro druhou alkylaci s R_2-X . Nebo jestliže požadovaný produkt 7 obsahuje $R_2 = H$, pak izolovaný mono-alkylovaný meziprodukt prochází následnými kroky.

Schéma 2



Pro kondenzaci připojené arylové skupiny, Ar, k základní oxindolové struktuře, jsou také k dispozici další metody, například reakce sloučeniny 7 s arylstannanem, arylzinkem nebo arylmagnesiumhalogenidem v přítomnosti katalyzátoru palladia nebo niklu (schéma 2). Požadovaná arylkovové sloučeniny popsané výše jsou vytvářeny standardními technikami.

Další funkční skupiny mohou být také zavedeny do polohy 3 základní indolinové struktury podle schématu 3. Oxidace nesubstituovaného indolinu 9, výhodně v neutrálních nebo kyselých podmínkách (např. oxid seleničitý v suchém dioxanu ve varu pod zpětným chladičem) dává vznik isatinu 10. Sloučenina 10 může být dále funkcionalizována za vzniku ketalu 11 působením alkoholu a kyselého katalyzátoru za dehydratačních

podmínek. Alternativně reakce 10 s druhým ketonem ve vhodných podmínkách (piperidin v toluenu ve varu pod zpětným chladičem nebo TiCl_4/Zn v THF ve varu pod zpětným chladičem) dává vznik alkyldenovým derivátům 12. Reakce isatinu 10 s Grignardovým činidlem nebo organolithiem poskytuje terciární alkoholy 13 ($\text{R} = \text{H}$). Tyto alkoholy mohou pak být dále funkcionalizovány alkylací nebo acylací.

Schéma 3

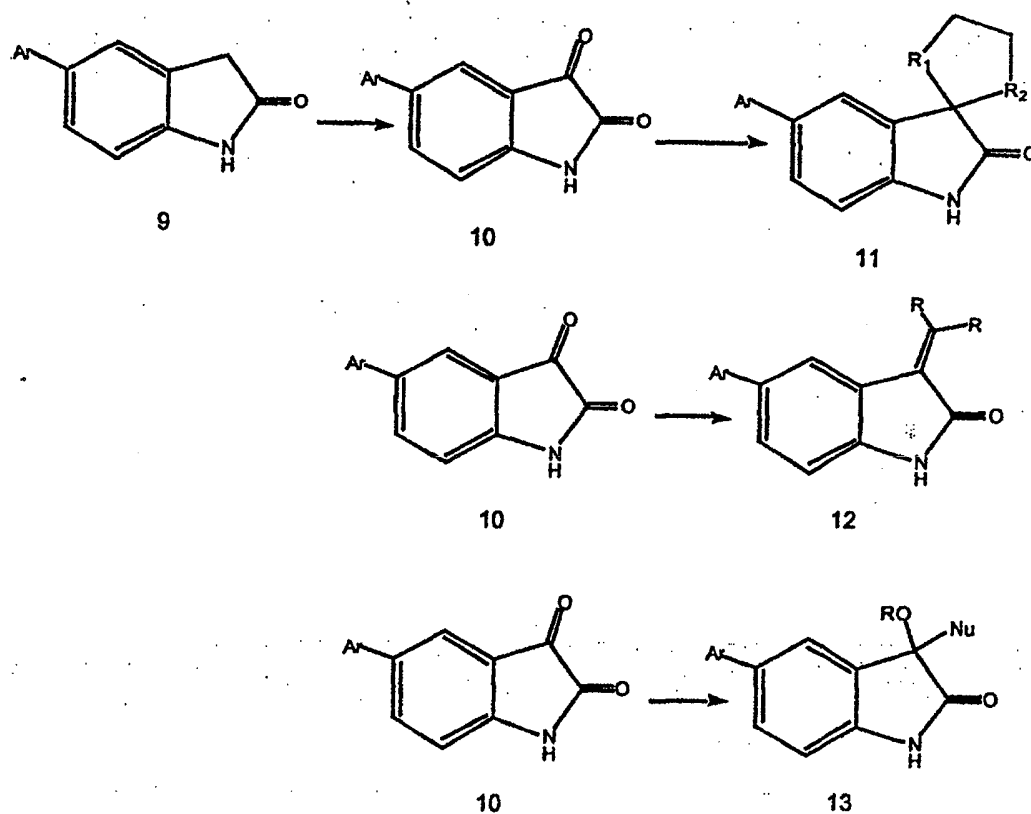
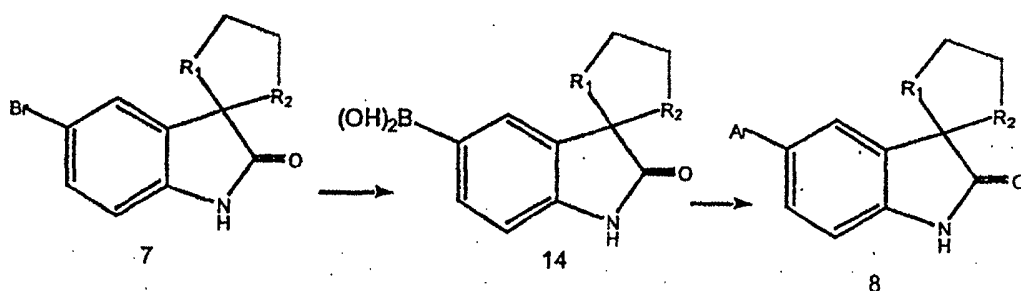


Schéma 4



Ošetření bromidu 7 v bezvodém rozpouštědle (např. THF, Et₂O) se silnou bází (výhodný hydrid sodný, hexamethyldisilazid sodný, hydrid draselný) následované reakcí při snížené teplotě (-50 až -20 °C) s n-butyllithiem a N,N,N,N'-tetramethylethyldiaminem následovaná po uplynutí vhodné doby reakcí s trialkylborátem (trimethylborátem nebo triisopropylborátem) dala po působení kyselinou kyselinu boronovou 14 (schéma 4). Sloučenina 14 může pak reagovat v podmínkách katalyzovaných palladiem (tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), báze (NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, triethylamin, CsF) rozpouštědlo (toluen/EtOH/voda, THF/voda, dimethoxyethan/voda, bezvodý dimethoxyethan) s arylbromidem, aryljodidem, aryltrifluormethansulfonátem nebo arylfluorsulfonátem, za vzniku požadované sloučeniny 8.

Alternativní strategií je připravit organozinkové nebo organohořčíkové činidlo ze sloučeniny 7 a nechat je reagovat *in situ* s arylbromidem, aryljodidem, aryltrifluormethansulfonátem nebo arylfluorsulfonátem, v podmínkách katalyzovaných palladiem za vzniku sloučeniny 8. Tyto organozinkové nebo organohořčíkové sloučeniny mohou být připraveny ošetřením bromidu 7 v bezvodém rozpouštědle (např. THF, Et₂O) se silnou bází (výhodný hydrid sodný, hexamethyldisilazid sodný, hydrid draselný) následovaným reakcí při snížené teplotě (-50 až -20 °C) s n-butyllithiem a N,N,N,N'-tetramethylethyldiaminem, a pak následuje po uplynutí vhodné doby reakce s bezvodým chloridem zinečnatým nebo magnesiumbromidem.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity ve formě solí odvozených z farmaceuticky nebo fyziologicky přijatelných kyselin či bazí. Tyto soli zahrnují, bez omezení, následující soli s anorganickými kyselinami, jako je například chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina, a popřípadě takovými organickými

kyselinami, jako je octová kyselina, oxalová kyselina, jantarová kyselina a maleinová kyselina. Další soli zahrnují soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako je například sodík, draslík, vápník nebo hořčík, ve formě esterů, karbamátů a další obvyklých forem "prekurzorů léčiv", které se, když jsou podávány v takové formě, přeměňují na účinnou skupinu *in vivo*.

Tento vynález zahrnuje farmaceutické přípravky a léčení, který obsahuje podávání savci farmaceuticky účinného množství jedné nebo více sloučenin, jak byly popsány výše, jako antagonistů receptoru pro progesteron.

Antagonisté receptoru pro progesteron podle tohoto vynálezu, použité samotné nebo v kombinaci, mohou být použiti pro kontracepci a léčení a/nebo prevenci benigních a maligních neoplastických onemocnění. Specifické použití sloučenin a farmaceutických přípravků podle vynálezu zahrnují léčení a/nebo prevenci fibroidů myometria dělohy, endometriózy, benigní hypertrofie prostaty, karcinomů a adenokarcinomů endometria, vaječníků, prsu, tračníku, prostaty, hypofýzy, meningiomů a dalších hormonálně závislých nádorů. Další použití předkládaných antagonistů receptoru pro progesteron zahrnuje synchronizaci estru u hospodářského zvířectva.

Když jsou sloučeniny použity pro výše uvedený účel, mohou být spojené s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo excipienty, například rozpouštědly, ředidly apod. a mohou být podávány perorálně v této formě jako tablety, tobolky, dispergovatelné prášky, granule nebo suspenze obsahující například přibližně 0,05 až 5% suspendujícího činidla, sirupy obsahující například přibližně 10 až 50% sacharidy a elixíry obsahující například přibližně 20 až 50% ethanolu apod. nebo parenterálně ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí pro injekci obsahujících přibližně 0,05 až 5% suspendujícího činidla v izotonickém médiu. Tyto farmaceutické

přípravky mohou obsahovat například přibližně 25 až přibližně 90% účinné složky v kombinaci s nosičem, obvykleji mezi přibližně 5% až 60% hmotnostními.

Účinné dávkování použité účinné složky kolísá v závislosti na konkrétní použité sloučenině, způsobu podávání a závažnosti léčeného chorobného stavu. Ale obecně jsou dosaženy uspokojivé výsledky, když jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v denní dávce přibližně 0,5 až přibližně 500 mg/kg tělesné hmotnosti zvířete, výhodně podávané v rozdělených dávkách dvakrát až čtyřikrát denně nebo ve formě s prodlouženým uvolňováním. Pro většinu větších savců je celková denní dávka přibližně 1 až 100 mg, výhodně přibližně 2 až 80 mg. Léková forma vhodná pro vnitřní použití obsahuje přibližně 0,5 až 500 mg aktivní sloučeniny v dokonalé směsi s pevným nebo tekutým farmaceuticky přijatelným nosičem. Tento dávkový režim může být upraven tak, aby byla zajištěna optimální terapeutická odpověď. Například denně může být podáváno několik rozdělených dávek nebo dávka může být proporcionálně redukována dle potřeb terapeutické situace.

Tyto účinné sloučeniny mohou být podávány perorálně, a také intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. Pevné nosiče jsou škrob, laktóza, fosfát vápenatý, mikrokryсталická celulóza, sacharóza a kaolin, zatímco tekuté nosiče jsou sterilní voda, polyethylenglykoly, neiontové surfaktanty a jedlé oleje, jako je například kukuřičný, arašídový a sezamový olej, jak odpovídá povaze účinné složky a konkrétní požadované formě podávání. Výhodně mohou být zahrnuta adjuvans obvykle používaná pro přípravu farmaceutických přípravků, jako jsou například aromatizační činidla, barviva, konzervační činidla a antioxidanty, například, vitamin E, askorbová kyselina, BHT a BHA.

Výhodné farmaceutické přípravky, co se týče snadnosti přípravy a podávání, jsou pevné přípravky, konkrétně tablety a

tobolky plněné pevnou látkou nebo tobolky plněné tekutinou. Je výhodné perorální podávání sloučeniny.

Tyto aktivní sloučeniny mohou být také podávány parenterálně nebo intraperitoneálně. Roztoky nebo suspenze těchto aktivních sloučenin jako volných bazí nebo farmakologicky přijatelných solí mohou být připraveny ve vodě vhodně smíchané se surfaktantem, jako je například hydroxypropylcelulóza. Mohou být také připraveny disperze v glycerolu, tekutině, polyethylenglykolech a jejich směsí v olejích. V obvyklých podmínkách skladování a použití obsahují tyto přípravky konzervační činidla, aby se zabránilo růstu mikroorganismů.

Farmaceutické formy vhodné pro injekční použití zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro nepředvídanou přípravu sterilních roztoků nebo disperzí pro injekci. Ve všech případech musí být formy sterilní a musí být tak tekuté, aby bylo snadné použít je v injekční stříkačce. Ve výrobních podmínkách a při skladování musí být stabilní a musí být chráněny proti kontaminačnímu působení mikroorganismů, jako jsou například bakterie a plísně. Nosič může být rozpouštědlo nebo dispergační médium obsahující například vodu, ethanol (např. glycerol, propylenglykol a tekutý polyethylenglykol), jejich vhodné směsi a rostlinné oleje.

Předkládaný vynález je dále pro lepší porozumění vysvětlen pomocí následujících příkladů, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-on

5-brom-1,3-dihydroindol-2-on

Roztok 2,0 g (15,0 mmol) oxindolu a 2,1 g (25,5 mmol) acetátu sodného ve 20 ml CHCl_3 byl podroben působení 2,4 g (15,0 mmol) bromu v 10 ml CHCl_3 . Po 30 minutách byla směs ponechána ohřát se na teplotu místnosti a míchána po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla naředěna 500 ml EtOAc a nalita do vody. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 3,1 g (14,6 mmol 96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky, která byla použita bez další purifikace: t_t 221-223 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,51 (s, 2H), 6,76 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,7$ Hz), 7,37 (s, 1H), 10,49 (br s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 36,10 (t), 111,21 (d), 113,16 (s), 127,54 (d), 128,3 (s), 130,40 (d), 143,34 (s), 176,24 (s), MS (EI) m/z 211, 213 (M^+).

1,08 g (5,09 mmol) 5-brom-2-indolinonu a 0,273 g tetrakis-trifenylfosfinPd(0) byly míchány ve 35 ml ethylenglykol-dimethyletheru v dusíkové atmosféře. Po 15 minutách bylo přidáno 1,70 g (10,2 mmol) 3-nitrofenylboronové kyseliny, pak následovaly 4,24 g (30,7 mmol) uhličitanu draselného v 15 ml vody. Reakce byla přes noc zahřívána k varu pod zpětným chladičem, ochlazená na teplotu místnosti, a pak filtrována. Byl přidán saturovaný chlorid amonný. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy byly usušeny nad MgSO_4 , filtrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Produkt byl purifikován velmi rychlou

chromatografií na silikagelu (směs hexanu a ethylacetátu 3:2) za vzniku 0,084 g (65 %) 5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-onu, $t_t = 269\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10,5 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 3,57 (s, 2H), IR (KBr) 3420, 3190, 1700 cm^{-1} , MS (EI) m/z 253 (M-H^-), CHN vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: C, 66,14, H, 3,96, N, 11,02, změřeno: C, 64,59, H, 4,16, N, 9,43.

Příklad 2

3-methyl-5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-on

5-brom-3-methylindol-2-on

0,96 g (6,0 mmol) bromu v 5 ml octové kyseliny bylo po kapkách přidáváno k 0,8749 g (6,0 mmol) roztoku 3-methyl-2-indolinonu v dusíkové atmosféře (Kende, et al, Synth. Commun., 12, 1, 1982) a 0,50 g (6,0 mmol) acetátu sodného v 10 ml octové kyseliny. Reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodin. Byl přidán saturovaný uhličitán sodný pro zastavení reakce. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (třikrát), usušena (MgSO_4), filtrována a evaporovány za vzniku 1,26 g (93 %) sloučeniny uvedené v názvu, $t_t = 119\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1,32 (d, 3H, $J = 7,66\text{ Hz}$), 3,45 (q, 1H, $J = 7,62\text{ Hz}$), 6,77 (d, 1H, $J = 8,23\text{ Hz}$), 7,46 (s, 1H), 7,367,33 (m, 1H), 10,4 (s, 1H), TR (KBr) 3200, 1725 cm^{-1} , MS (EI) m/z 224/226 (M-H^-), CHN vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}$: C, 47,82, H, 3,57, N, 6,20, změřeno: C, 47,44, H, 3,42, N, 6,04.

0,50 g (2,22 mmol) 5-brom-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-onu a 0,15 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byly míchány v dusíkové atmosféře v 18 ml dimethoxyethanu. Po 15 minutách bylo přidáno 0,74 g (4,45 mmol) 3-nitrofenylboronové kyseliny, pak následovalo 1,86 g (13,5 mmol) uhličitanu draselného

v 7 ml vody. Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin, a pak byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Byl přidán saturovaný chlorid amonný a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické vrstvy byly usušeny (MgSO_4), filtrovány a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu 1:2), za eluce: směs hexanu a ethylacetátu 2:1, za vzniku 0,30 g (47 %) sloučeniny uvedené v názvu, t_b 200-203 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,41 (d, 3H, J = 7,61 Hz), 3,50 (q, 1H, J = 7,60 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,06 Hz), 7,75-7,70 (m, 2H), 8,18-8,10 (m, 2H), 8,41-8,39 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), IR (KBr) 3450, 1700 cm^{-1} , MS (EI) m/z 267 (M-H), anal. výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3 + 0,2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C, 66,61, H, 4,46, N, 9,83, změřeno: C, 66,26, H, 4,59, N, 10,06.

Příklad 3

5-(3-methoxyfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on

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

0,65 g (4,03 mmol) 3,3-dimethylindol-2-onu a 0,33 g (4,07 mmol) acetátu sodného byly míchány v 5 ml octové kyseliny, pak bylo k reakční směsi po kapkách přidáváno 0,66 g (4,13 mmol) bromu v 5 ml octové kyseliny. Reakce byla míchána po dobu 50 minut, a pak nalita do vody. Směs byla alkalizována uhličitánem sodným, a pak extrahována ethylacetátem (třikrát), usušena (MgSO_4), filtrována a evaporována za vzniku 0,89 g (92%) sloučeniny uvedené v názvu, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,21 (s, 6H), 6,76 (d, 1H, J = 8,22 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,12 Hz, 8,23 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,03 Hz), 10,4 (s, 1H).

0,33 g (1,38 mmol) 5-brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-onu a 0,094 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0)

byly míchány v dusíkové atmosféře ve 12 ml dimethoxyethanu. Po 15 minutách bylo přidáno 0,42 g (2,76 mmol) 3-methoxyfenylboronové kyseliny, pak následovalo 1,15 g (8,34 mmol) uhličitanu draselného v 5 ml vody. Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin, a pak byla ochlazena na teplotu místnosti. Byly přidány saturovaný vodný chlorid amonný a EtOAc a směs byla filtrována. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (dvakrát) a spojené organické vrstvy byly usušeny (MgSO_4), filtrovány a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu 1:3) za vzniku 0,11 g (31%) sloučeniny uvedené v názvu, $t_b = 157-158^\circ\text{C}$, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,34 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 1,14$ Hz), 10,4 (s, 1H), MS (EI) m/z 266 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, anal. výpočet pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 76,38, H, 6,41, N, 5,24, změřeno: C, 76,02, H, 6,49, N, 5,02.

Příklad 4

5-(3-chlorfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on

0,98 g (4,07 mol) 5-brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-onu a 0,239 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byly míchány v dusíkové atmosféře v 35 ml dimethoxyethanu. Po 15 minutách bylo přidáno 1,27 g (8,13 mol) 3-chlorfenylboronové kyseliny, pak následovaly 3,40 g (45 mmol) uhličitanu draselného v 15 ml vody. Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, a pak byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Směs byla naředěna saturovaným chloridem amonným a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické vrstvy byly usušeny (MgSO_4), filtrovány a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, 1:3) za vzniku 0,284 g (25%)

sloučeniny uvedené v názvu: t_t 188-189 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,34 (s, 6H), 6,93 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 7,70 (s, 2H), 10,40 (s, 1H), IR (KBr) 3420, 3150, 3050, 1700 cm^{-1} , MS (EI) m/z 270 (M-H^-), anal. výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ + $0,1\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C, 70,21, H, 5,32, N, 4,99, změřeno: C, 70,3, H, 5,44, N, 4,93.

Příklad 5

3,3-dimethyl-5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-on

1,02 g (4,26 mmol) 5-brom-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-onu a 0,244 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byly míchány v dusíkové atmosféře v 35 ml dimethoxyethanu. Po 15 minutách bylo přidáno 1,43 g (2,56 mmol) 3-nitrofenylboronové kyseliny, pak následovalo 3,54 g (2,56 mmol) uhličitanu draselného v 15 ml vody. Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, a pak byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Byly přidány saturovaný chlorid amonný a EtOAc a směs byla filtrována. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (dvakrát), a pak byly spojené organické vrstvy usušeny (Na_2SO_4), filtrovány a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, gradientová eluce) za vzniku 0,86 g (67 %) sloučeniny uvedené v názvu, t_t 234-235 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,33 (s, 6H), 6,98 (d, 1H, J = 8,06 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,85, 8,03 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 7,98 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 1,63 Hz), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,42-8,43 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), MS (EI) m/z 281, anal. výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 67,51, H, 4,92, N, 9,37, změřeno: C, 67,48, H, 5,17, N, 9,48.

Příklad 6

5-(3-chlorfenyl)-3-ethyl-1,3-dihydroindol-2-on

3-ethylindol-2-on

Roztok 40 g (0,3 mol) oxindolu ve 400 ml suchého THF v dusíkové atmosféře byl ochlazen na $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kapkách podroben působení 240 ml (0,6 mol) 2,5M n-butyllithia v hexanu. K výslednému roztoku bylo přidáno 90,4 ml (0,6 mol) N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu. Po 30 minutách bylo přidáno 48 ml (0,6 mol) jodethanu a reakční směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti a míchána přes noc. Reakční směs byla nalita do vodného roztoku NH_4Cl , extrahována EtOAc (dvakrát) a spojené organické vrstvy byly promyty naředěnou HCl , vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a koncentrovány. Reziduální olej byl triturován hexanem za vzniku 24,5 g (51 %) hrubého produktu. Vzorek 3 g byl rekrystalizován ze směsi EtOAc a hexanu za zisku 1,4 g sloučeniny uvedené v názvu, $\text{tt } 100\text{--}101\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,76 (t, 3H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,8–2,0 (m, 2H), 3,38 (t, 3H, $J = 5,7\text{ Hz}$), 6,8 (dt, 1H, $J = 7,69, 0,45\text{ Hz}$), 6,93 (dt, 1H, $J = 7,45, 1,10\text{ Hz}$), 7,15 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 10,3 (s, 1H), MS (ESI) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$).

5-brom-3-ethyloxindol

Roztok 6,0 g (40 mmol) 3-ethyloxindolu a 4 g (48 mmol) acetátu sodného ve 100 ml octové kyseliny byl podroben působení 6,4 g (40 mmol) bromu. Po 30 minutách byla směs naředěna vodou a extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného a solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 9,2 g (96 %) hrubého produktu. Vzorek byl rekrystalizován ze směsi EtOAc a hexanu za zisku

sloučeniny uvedené v názvu, t_b 130-132 °C, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,74 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,8-2,0 (m, 2H), 3,45 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,35 Hz), 7,42 (m, 1H), 10,43 (s, 1H), MS (-ESI) m/z 238/240 (M-H).

Roztok 3,5 g (14,6 mmol) 5-brom-3-ethyloxindolu, 2,4 g (15 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny, 4,5 g (33 mmol) uhličitanu draselného a 0,87 g (0,75 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 160 ml dimethoxyethanu, 40 ml ethanolu a 40 ml vody byl zahříván k varu pod zpětným chladičem 6 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti byla směs naředěna vodou a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, pak solankou, usušeny ($MgSO_4$) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu 1:3) za vzniku 0,46 g (12 %) sloučeniny uvedené v názvu, t_b 118-120 °C, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,78 (t, 3H, J = 7,25 Hz), 1,8-2,02 (m, 2H), 3,47 (t, 1H, J = 5,71 Hz), 6,89 (d, 3H, J = 8,1 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 7,91 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J = 1,76 Hz), 10,5 (s, 1H), MS (-ESI) m/z 270 (M-H).

Příklad 7

5-(3-chlorfenyl)-3,3-diethyl-1,3-dihydroindol-2-on

Roztok 16 g (0,1 mol) 3-ethylindol-2-onu ve 200 ml suchého THF v dusíkové atmosféře byl ochlazen na -25 °C a po kapkách podroben působení 80 ml (0,2 mol) 2,5M n-butyllithia v hexanu. K výslednému roztoku bylo přidáno 30 ml (0,2 mol) N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu. Po 30 minutách bylo přidáno 8 ml (0,1 mol) jodethanu a reakční směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti a míchána přes noc. Reakční směs byla nalita do vodného roztoku NH_4Cl , extrahována EtOAc (dvakrát) a spojené organické vrstvy byly promyty naředěnou

HCl, vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a koncentrovány. Reziduální olej byl triturován hexanem za vzniku 9 g (45 %) produktu uvedeného v názvu, t_t 156-159 °C, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,44 (s, 1H), 7,70-7,69 (t, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,45-7,41 (t, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 6,91-6,89 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 0,54-0,50 (t, 6H), MS (+ESI) m/z 190 (M+H).

5-brom-1,3-dihydro-3,3-diethyl-[2H]-indol-2-on

Roztok 8 g (40 mmol) 3,3-diethylindol-2-onu a 4 g (48 mmol) acetátu sodného ve 100 ml octové kyseliny byl podroben působení 6,4 g (40 mmol) bromu. Po 30 minutách byla směs naředěna vodou a extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, pak solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 7,6 g (75 %) hrubého produktu. Vzorek byl rekrystalizován ze směsi EtOAc a hexanu za zisku sloučeniny uvedené v názvu, t_t 164-165 °C, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,45 (s, 1H), 7,41-7,40 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,78-6,76 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 1,78-1,65 (m, 4H), 0,50-0,46 (m, 6H), MS (-ESI) m/z 266/268 (M-H).

Roztok 2,7 g (10 mmol) 5-brom-1,3-dihydro-3,3-diethyl-[2H]-indol-2-onu, 1,6 g (10 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny, 4 g (30 mmol) uhličitanu draselného a 0,5 g (0,4 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 100 ml dimethoxyethanu, 25 ml ethanolu a 25 ml vody byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti byla směs naředěna vodou a extrahována EtOAc (dvakrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, pak solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu 1:3) za vzniku 0,8 g (27 %) sloučeniny uvedené v názvu, t_t 195-197 °C,

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,70 (t, 1H, J = 2 Hz), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,52, (dd, 1H, J = 8,1, 2 Hz), 7,43 (t, 1H, 7,9 Hz), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 1,87-1,70 (m, 4H) a 0,52 (t, 6H, J = 7,4 Hz), MS (+APCI) m/z 300/302 (M-H)

Příklad 8

5-(3-chlorfenyl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-on

Roztok 5,0 g (22 mmol) 5-bromisatinu v 50 ml suchého THF v dusíkové atmosféře byl ochlazen na 0 °C a po kapkách podroben působení 14,7 ml (44 mmol) methylmagnesiumbromidu (3M v diethyletheru) a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Reakce byla nalita do saturovaného roztoku chloridu amonného, a pak extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické vrstvy pak byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek pak byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, gradientová eluce) za vzniku 1,53 g (6,32 mmol, 29 %) 5-brom-3-hydroxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-onu: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,38 (s, 3H), 5,99 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,38 (s, 1H, š), MS ((-) ESI) m/z 240/242 (M) $^-$.

1,0 g (4,1 mmol) 5-brom-3-hydroxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-onu byl rozpuštěn v 15 ml suchého DMF, ochlazen na 0 °C a podroben působení 4,5 ml (4,5 mmol) terc-butoxidu draselného (1M v THF). Po 15 minutách bylo přidáno 0,93 g (5 mmol) methyl-p-toluensulfonátu a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po 2 hodinách byla směs nalita do saturovaného roztoku chloridu amonného a extrahována EtOAc (dvakrát), pak byly spojené organické vrstvy promyty vodou, hydroxidem sodným (1N, dvakrát), vodou (třikrát), usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek pak byl purifikován

chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, gradientová eluce) za vzniku 0,56 g (2,2 mmol, 53 %) 5-brom-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-onu: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,59 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 8,2, 2$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 2$ Hz), MS (EI) m/z 225 (M) $^+$.

Roztok 0,52 g (2,0 mmol) 5-brom-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-onu a 0,12 g (0,1 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byl rozpuštěn ve 22 ml dimethoxyethanu. Po 15 minutách bylo přidáno 0,63 g (4,1 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny a 1,0 g uhličitanu sodného v 10 ml vody a reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 2 hodinách byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické extrakty byly promyty roztokem hydroxidu sodného (1N, dvakrát), vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek pak byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, 5:1) za vzniku 0,17 g (0,58 mmol, 29 %) 5-(3-chlorfenyl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-onu: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,65 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), MS ((+) APCI) m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 9

5-(3-chlorfenyl)-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-on

K roztoku 2,5 g (11 mmol) 5-bromisatinu ve 100 ml suchého THF v -10 °C v dusíkové atmosféře bylo přidáno 47 ml (23,5 mmol) 1-propynylmagnesiumbromidu (0,5M v THF). Po 1 hodině byla směs nalita do saturovaného chloridu amonného a extrahována EtOAc (třikrát), promyta solankou, usušena (MgSO_4) a evaporována za vzniku 2,83 g (10,6 mmol, 97 %) 5-brom-3-hydroxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-onu, který byl použit

bez další purifikace: (CDCl₃) δ 1,83 (s, 3H), 6,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 10,59 (s, 1H), MS ((-) ESI) m/z 264 (M-H)⁻.

K roztoku 1,0 g (3,75 mmol) 5-brom-3-hydroxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-onu v 15 ml suchého DMF při teplotě 0 °C bylo přidáno 4,1 ml (4,1 mmol) terc-butoxidu draselného (1M v THF). Po 15 minutách bylo přidáno 0,85 g (4,6 mmol) methyl-p-toluensulfonátu a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po 16 hodinách byla směs nalita do saturovaného chloridu amonného, extrahována EtOAc (třikrát), promyta vodou, solankou, usušena (MgSO₄) a evaporována. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu 1:3) za vzniku 0,62 g (2,21 mmol, 59 %) 5-brom-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-onu: (CDCl₃) δ inter alia 1,87 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,3, 2 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 2 Hz): MS (EI) m/z 279 (M)⁺.

0,56 g (2,0 mmol) 5-brom-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-onu a 0,12 g (0,10 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byly míchány při teplotě místnosti ve 22 ml dimethoxyethanu. Po 15 minutách bylo přidáno 0,63 g (4,0 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny a 1,06 g (10 mmol) uhličitanu sodného v 11 ml vody a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické vrstvy byly promyty hydroxidem sodným (1N, dvakrát), solankou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány. Zbytek byl podroben chromatografii na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu, gradientová eluce) a produkt triturován hexanem za vzniku 0,095 g (0,30 mmol, 15 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevné látky: tt. >190 °C (rozklad), (CDCl₃) δ 1,88 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz),

7,29-7,39 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), MS (EI) m/z 311 (M⁺).

Příklad 10

5-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydroindol-2-on

Roztok 0,5 g (2,4 mmol) 5-bromoxindolu a 0,14 g (0,12 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 10 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,44 g (2,83 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny a 0,75 g (7,1 mmol) uhličitanu sodného ve 4 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do vody a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny ($MgSO_4$) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 1:3) za vzniku 0,49 g (2,0 mmol, 86 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutohnědé pevné látky: tt 169-171 °C, 1H NMR (THF- d_8) δ 3,45 (s, 2H), 6,85 (d, 1H $J = 8,1$ Hz), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,78, 1,78$ Hz, 1H), 9,5 (br s, 1H), ^{13}C NMR (THF- d_8) δ 36,39 (t), 109,80, 123,97, 125,55, 127,19 (d), 127,68 (s), 130,89 (d), 133,73, 135,29, 144,23, 145,09, 176,45 (s), MS (EI) m/z 243, 245 (M)⁺, anal: ($C_{14}H_{10}ClNO$) C, H, N.

Příklad 11

5'-(3-chlorfenyl)spiro[1,3-dioxolan-2,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

5-(3-chlorfenyl)-1H-indol-2,3-dion

Roztok 10,0 g (41 mmol) 5-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydroindol-2-onu ve 200 ml dioxan a 22,8 g (205 mmol) SeO_2 byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti a koncentrován na Florisilu. Florisil byl promyt (směs acetonu a CHCl_3 1:9) a spojené organické extrakty byly evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs acetonu a CHCl_3 1:8) za vzniku 8 g (31 mmol, 76 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutohnědé pevné látky: t_t 256-258 °C, ^1H NMR (THF-d_8) δ 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,4 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,84, 1,84$ Hz, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 10,05 (br s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 113,30 (d), 119,08 (s), 123,44, 125,57, 126,65, 127,92, 131,41 (d), 133,88, 134,47 (s), 137,25 (d), 141,51, 150,99, 160,15, 184,83 (s), MS (EI) m/z 256 (M-H) $^+$, anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClNO}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Roztok 0,5 g (1,9 mmol) 5-[3-chlorfenyl]-1H-indol-2,3-dionu ve 30 ml toluenu a 1,1 ml (19,4 mmol) ethylenglykolu a 0,04 g (0,2 mmol) pTsoH byl přiveden k varu pod zpětným chladičem s azeotropickým odstraněním vody po dobu 12 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti. Reakční směs byla naředěna 100 ml EtOAc a promyta vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, solankou, usušena (MgSO_4) a evaporována za vzniku olejnatého zbytku. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , CH_2Cl_2) za vzniku 0,47 g (1,6 mmol, 80 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutohnědé pevné látky: t_t 159-161 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 4,29-4,39 (M, 4H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J = 8,1$ Hz,

1H), 7,46 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 3H), 10,55 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 65,53 (t), 110,89, 123,25, 124,81 (d), 125,65 (s), 125,83, 126,79, 130,09, 130,61 (d), 132,96, 133,64, 141,53, 142,67, 174,36 (s), MS (EI) m/z 301/303 (M) $^+$. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$) C, H, N.

Příklad 12

5'-(3-chlorfenyl)spiro[1,3-dioxan-2,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle postupu z příkladu 11: t_t 242-244 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,7 (M, 1H), 2,2 (M, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,78 (t, 2H), 6,9 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 10,59 (br s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 25,19, 60,68 (t), 93,58 (s), 110,94, 122,93, 125,29, 126,29, 127,19 (d), 128,65 (s), 129,92, 131,07 (d), 133,16, 134,08, 141,61, 142,15, 173,29 (s), MS (EI) m/z 315/317 (M) $^+$, anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$) C, H, N.

Příklad 13

5'-(3-nitrofenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

K 2,0 g (15,0 mmol) roztoku oxindolu ve 40 ml bezvodého THF v dusíkové atmosféře při teplotě -25 °C bylo po kapkách přidáno 19,7 ml (31,5 mmol) *n*-butyllithia (1,6 M v hexanu). K výslednému roztoku mléčného vzhledu bylo přidáno 4,75 ml (31,5 mmol) *N,N,N,N'*-tetramethylethyldiaminu. Po 30 minutách bylo přidáno 21,9 g (70,6 mmol) roztoku 1,4-dijodbutanu ve 3 ml THF a reakční směs byla ponechána ohřát se na teplotu

místnosti a míchána po dobu 14 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, extrahována EtOAc (dvakrát), a pak byly spojené organické vrstvy promyty naředěnou HCl (pH 1), vodou (dvakrát), usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu 1:4) za vzniku 1,4 g (7,5 mmol, 50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutohnědé pevné látky: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,8-2,2 (m, 8H), 6,94 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 9,30 (br s, 1H).

5-brom-spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Roztok 0,27 g (1,4 mmol) spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu a 0,12 g (1,46 mmol) acetátu sodného v 10 ml octové kyseliny byl podroben působení 0,24 g (1,51 mmol) bromu ve 2 ml octové kyseliny. Po 30 minutách byla směs nalita do saturovaného roztoku hydrouhličitanu sodného a extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, vodou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 0,37 g (1,47 mmol, 96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky, která byla použita bez další purifikace: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,8-2,27 (m, 8H), 6,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 8,63 (br s, 1H).

Roztok 0,3 g (1,1 mmol) 5-brom-spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu a 0,07 g (0,06 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 8 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,23 g (1,4 mmol) 3-nitrofenylboronové kyseliny a 0,36 g (3,4 mmol) uhličitanu sodného v 3 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do vody a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl

purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 1:3) za vzniku 0,21 g (0,68 mmol, 62 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky: t_{t} 238–240 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,89–1,99 (m, 8H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,0, 1,0$ Hz, 2H), 8,4 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,42 (br s, 1H), ^{13}C NMR (dioxan- d_8) δ 26,31, 38,13 (t), 53,85 (s), 108,9, 121,15, 121,33, 126,23, 129,38, 132,11 (d), 132,6, 138,32, 141,84, 142,74, 149,14, 182,68 (s), MS (EI) m/z 308 (M) $^+$.

Příklad 14

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehyd

Spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-on

Roztok 25 g (0,19 mol) oxindolu v 800 ml bezvodého tetrahydrofuranu byl ochlazen na -20°C , pak bylo pomalu přidáno 152 ml (0,38 mol) *n*-butyllithia (2,5M v hexanu), pak následovalo 51 ml (0,38 mol) *N,N,N',N'*-tetramethylethylen-diaminu. Po 15 minutách bylo pomalu přidáno 174 g (0,54 mol) 1,5-dijodpentanu a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po míchání po dobu 16 hodin byl přidán 1 l saturevaného vodného roztoku chloridu amonného a 1 l EtOAc. Po 15 minutách byly vrstvy odděleny a vodná fáze byla extrahována EtOAc (dvakrát). Spojené organické vrstvy byly extrahovány chlorovodíkovou kyselinou (1N), pak byly promyty 500 ml solanky, usušeny (MgSO_4) a koncentrovány za zisku oleje. Olej byl triturován 200 ml hexanu a 20 ml benzenem. Precipitát byl sbírán a usušen ve vakuu za zisku 26,3 g (69,6 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvých krystalů:

tt 110-114°C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,67 (m, 10H), 6,84 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8 Hz), 10,3 (s, 1H).

5'-bromspiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

K roztoku 17,6 g (0,09 mol) spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu ve 300 ml octové kyseliny bylo za míchání přidáno 8,0 g (0,1 mol) acetátu sodného a 14,6 g (0,091 mol) bromu. Po 30 minutách při teplotě místnosti byla reakční směs rozdělena mezi vodu a EtOAc. Vodná fáze byla extrahována dvakrát EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány a zbytek byl triturován hexanem. Precipitát byl sbírán a usušen ve vakuu za zisku 16,5 g (67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílých krystalů: tt 196-199 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,62 (m, 10H), 6,8 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 10,44 (s, 1H).

K roztoku 1,00 g (3,57 mmol) 5'-bromspiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu ve 20 ml dimethoxyethanu bylo přidáno 0,20 g (0,17 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v dusíkové atmosféře. Po 15 minutách byl přidán 1,00 g (6,93 g) 3-formylfenylboronové kyseliny, pak následovalo 2,90 g (21 mmol) uhličitanu draselného v 10 ml vody. Po 20 hodinách ve varu pod zpětným chladičem byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty saturovanou solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, gradientová eluce) za vzniku 0,66 g (2,15 mmol, 60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,65-1,85 (m, 6H), 1,86-2,08 (m, 4H), 7,22 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,2 Hz), 7,61 (t,

1H, J = 8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,06 (t, 1H, J = 2 Hz), 8,30 (s, 1H, š), MS ((+)ESI m/z 306 (M+H)⁺.

Příklad 15

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehydoxid

K roztoku 0,59 g (1,95 mmol) 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospirocyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehydu v 10 ml směsi EtOH a H₂O (8:2) bylo přidáno 0,17 g (2,5 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a 0,20 g (2,5 mmol) acetátu sodného. Po 20 minutách byla směs koncentrována, byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc (dvakrát). Spojené organické vrstvy byly promyty saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, vodou, saturovanou solankou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány za vzniku 0,63 g (1,95 mmol, 100 %) oximu uvedeného v názvu, který byl použit bez další purifikace, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,84 (m, 6H), 1,85-2,00 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,2 Hz), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,85 (s, 1H, š), 8,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H, š), 8,94 (s, 1H, š), MS ((-)ESI) m/z 319 (M-H)⁻.

Příklad 16

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehydmetoxyloximether

K roztoku 0,24 g (0,79 mmol) 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehydu a 0,083 g (1,00 mmol) acetátu sodného v 5 ml směsi EtOH a vody (8:2) bylo přidáno 0,083 g (1,00 mmol) hydrochloridu methoxylaminu. Po 30 minutách byl precipitát izolován filtrací a promyt směsí

EtOH a vody (8:2, dvakrát), za vzniku 0,027 g (0,08 mmol, 10 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: t_r 198–200 (rozklad): 1,58–2,07 (m, 10H), 4,00 (s, 3H), 6,98 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,42–7,49 (m, 2H), 7,53–7,58 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, š), 8,15 (s, 1H), MS ((+)-ESI) m/z 335 (M+H)⁺.

Příklad 17

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)pyridinkarbonitril

Roztok 2,79 g (15,26 mmol) 3-brompyridin-5-karbonitrilu, 5,00 g (15,26 mmol) hexamethyldicínu a 0,20 g (0,17 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 30 ml bezvodého dimethoxyethanu v dusíkové atmosféře byl zahříván k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs koncentrována a purifikována chromatografií na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu 5:95) za vzniku 2,82 g (10,55 mmol, 69 %) 3-kyanopyridin-5-trimethylstannanu: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,40 (s, 9H), 8,01 (m, 1H), 8,80 (m, 2H), MS ((+) APCI) m/z 269 (M+H)⁺.

Roztok 1,97 g (7,05 mmol) 5'-bromspiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-onu, 2,26 g (8,46 mmol) 3-kyanopyridin-5-trimethylstannanu, 0,33 g (0,47 mmol) bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu a 1,48 g (35 mmol) chloridu lithného ve 30 ml bezvodého toluenu byl zahříván k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs ochlazená, rozdělena mezi EtOAc a vodu, vodná vrstva byla znovu extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické extrakty byly promyty vodou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány. Zbytek byl podroben chromatografii na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu, 1:2), a pak dále purifikován preparativní LC (Primesphere C18, 10 μ , 50 x 250 mm, MeCN:H₂O 1:1, 100 ml/min., teplota

místnosti, 7,92 minut) za vzniku 0,56 g (1,84 mmol, 26 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílých krystalů: tt. 232-234 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,68-1,89 (m, 6H), 1,93-2,13 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 7,66 (d, 1H, 2 Hz), 8,15 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 8,39 (s, 1H, š), 8,89 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 9,06 (d, 1H, $J = 2$ Hz), MS ((+)-ESI m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 18

5'-(pyrimidin-5-yl)-spiro[cyklohexan]-1,3'-[3H]indol]-2' (1H)-on

K roztoku 11 g (0,04 mol) 5'-bromspiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-onu ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu bylo přidáno 1,6 g (0,04 mol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji). Po 30 minutách míchání při teplotě místnosti byla směs ochlazená na -78°C a bylo pomalu přidáno 23,2 ml (0,04 mol) butyllithia (1,7M v hexanu). Po 30 minutách bylo přidáno 25 ml (0,11 mol) diisopropylborátu a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po 2 hodinách bylo přidáno 500 ml 1N chlorovodíkové kyseliny a 500 ml ethylacetátu. Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem, a pak byly spojené organické vrstvy promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl triturován hexanem a precipitát byl usušen ve vakuu za zisku 8,3 g (86 %) (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny jako špinavě bílé pevné látky, která byla použita bez další purifikace. Vzorek, který byl dále triturován ethylacetátem, měl následující vlastnosti: tt. 255-260°C rozkl., ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,50 (m, 2H), 1,73 (m, 8H), 6,82 (d, 1H, $J = 7,72$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 7,72$ Hz), 7,91 (s, 3H, š), 10,36 (s, 1H), MS ((-)-ESI) m/z 244 ($\text{M}-\text{H}$).

Míchaná směs 3,2 g (20 mmol) 5-brompyrimidinu ve 20 ml toluenu, 0,49 g (2,2 mmol) 2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny v 10 ml ethanolu, 0,28 g (2,0 mmol) uhličitanu draselného v 10 ml vody a 0,15 g (0,13 mol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byla zahřívána přes noc k varu pod zpětným chladičem a v dusíkové atmosféře. Reakční směs byla podrobena působení 20 ml roztoku hydrouhličitanu sodného, a pak byla extrahována ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické fáze byly promyty saturovanou solankou a usušeny (MgSO_4). Rekrystalizace z ethanolu poskytla 0,13 g čistého produktu, tt 227-228 °C. IR (KBr) 1700 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,86 (s, 1H) 7,63 (dd, 1H, $J = 1,5\text{ Hz}$ a $8,1\text{ Hz}$), 6,98 (d, 1H $J = 8,1\text{ Hz}$), 6,98 (d, 1H, $J = 8,1$) 1,75 (m, 10), MS (ESI) m/z 278 (M-H).

Příklad 19

5-(3-chlorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 14: tt. 164-165 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,60-1,78 (m, 6H), 1,81-1,99 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,22-7,47 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,28 (br s, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20,17, 24,12, 31,92 (t), 47,22 (s), 109,21, 121,94, 124,06, 125,50, 125,79, 125,97, 126,38, 128,96 (d), 132,88, 133,59, 135,60, 139,14, 142,17, 182,89 (s), MS (EI) m/z 310, 312 (M-H)⁺.

Příklad 20

5'-(3-chlor-4-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 188-189 °C,
¹H NMR (CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,41-7,34 (m,
2H), 7,20 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 9,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,04-
1,65 (m, 10H), MS ((+)APCI) m/z 330 (M+H)⁺.

Příklad 21

5'-(3-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 171-172 °C,
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,42
(dt, 1H, J = 6,2, 2,0 Hz), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H, J
= 5,1, 1,3 Hz), 7,26 (dq, 1H, J = 5,9, 2,1 Hz), 7,05-6,99 (m,
2H), 2,03-1,64 (m, 10H), MS ((+)APCI) m/z 296 (M+H)⁺.

Příklad 22

5'-(3,5-difluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-
on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 180-183 °C,
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,40
(dd, 1H, J = 6,2, 2,0 Hz), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J =
8,1 Hz), 7,76 (tt, 1H, J = 4,3, 2,3 Hz), 2,05-1,62 (m, 10H),
MS ((+)APCI) m/z 314 (M+H)⁺.

Příklad 23

5-(3,4-difluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 14: t_t 187-189 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 6,9 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 2H), 10,4 (s, 1H), MS (-ESI) m/z 312 (M-H) $^-$.

Příklad 24

5-[3-(methylthio)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1,62-2,06 (m, 10H), 2,54 (s, 3H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 16,37 (q), 21,62, 25,58, 33,37 (t), 48,67 (s), 110,55, 123,56, 124,36, 125,68, 126,94, 129,64 (d), 135,31, 136,91, 139,33, 140,27, 142,49, 184,29 (s), MS (EI) m/z 324 (M+H) $^+$.

Příklad 25

5'-[3-(methysulfinylfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

Roztok 0,15 g (0,46 mmol) 5-[3-(methylthio)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu v 6 ml methanolu byl podroben působení 0,11 g (0,51 mmol) NaIO $_4$. Reakce byla ponechána za míchání při teplotě místnosti přes noc. Methanol byl evaporován a zbytek nabrán do 50 ml EtOAc a H $_2$ O. EtOAc vrstva byla promyta solankou, usušena (MgSO $_4$) a evaporována.

Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs CH_2Cl_2 a methanolu, 8:2) za vzniku 0,11 g (0,32 mmol, 70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: tt 190-191 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,65-2,05 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 7,02 (dd, $J = 8,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,75 (m, 4H), 7,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,59, 25,54, 33,44 (t), 44,38 (q), 48,46 (s), 110,53, 12,05, 123,31, 127,08, 129,94, 130,15 (d), 134,17, 137,2, 140,73, 143,27, 146,61, 183,71 (s), MS (EI) m/z 339 (M) $^+$.

Příklad 26

5-[3-(methysulfonyl)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Roztok 0,15 g (0,46 mmol) 5-[3-(methylthio)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu ve 2 ml CH_2Cl_2 byl přidán k 0,4 g (2,3 mmol) roztoku mCPBA v 5 ml CH_2Cl_2 při teplotě místnosti. Reakce byla za míchání ponechána přes noc. Směs byla naředěna 50 ml CH_2Cl_2 a promyta saturovaným roztokem hydrouhličitanu, vodou, solankou, usušena (MgSO_4) a evaporována. Zbytek byl krystalizován (směs hexanu a EtOAc) za vzniku 0,132 g (0,8 mmol, 80 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt 240 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,55-2,1 (m, 10H), 3,15 (s, 3H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,82-7,97 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21,54, 25,50, 33,45 (t), 44,97 (q), 48,4,4 (s), 110,60, 123,28, 125,92, 127,20, 128,52, 130,31 (d), 132,46, 133,65, 137,34, 140,70, 141,53, 143,25, 183,63 (s), MS (EI) m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 27

5'-(3-chlor-5-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 178-180 °C,
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39
(dd, 1H, J = 6,2, 1,9 Hz), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,15 (dq, 1H, J
= 5,7, 1,7, 0,7 Hz), 7,06 (dq, 1H, J = 4,2, 1,9, 0,4 Hz), 7,00
(d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,05-1,64 (m, 10H), MS ((-)ESI) (M-H)⁻ @
m/z 328.

Příklad 28

5-(3-brom-5-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-
on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt. 194-196 °C,
¹H NMR (CDCl₃) δ 1,66-2,04 (m, 10H), 7,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz),
7,17-7,28 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 8, 1,8 Hz), 7,49 (t, 1H,
J = 1,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz) a 8,24 (s, 1H, š), MS
((+)-EI) m/z 373/375 [M⁺].

Příklad 29

5'-(3-fluor-5-methylfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

Roztok 1,6 g (5,8 mmol) 3-fluor-5-methoxybenzentrifluor-
methansulfonátu a 0,33 g (286 mmol) tetrakis-(trifenyl-
fosfin)palladia(0) v 50 ml dimethoxyethanu byl míchán
v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo
přidáno 1,5 g (172 mmol) bromidu lithného. Tento roztok byl

míchán v dusíkové atmosféře po dobu 10 minut. K této směsi pak bylo přidáno 1,3 g (5,7 mmol) (2'-oxo-2,3-dihydro-spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 1,2 g (11,5 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml destilované vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, ochlazen na teplotu místnosti, nalit do destilované vody a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty 2N NaOH, vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu 2:5) za vzniku 0,6 g (32 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt 180-182 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 6,2, 1,9$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,84 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,59 (dt, 1H, $J = 6,2, 2,2$ Hz), 3,86 (s, 3H), 2,00-1,62 (m, 10H), MS ((ESI) $(\text{M-H})^-$ @ m/z 324.

Příklad 30

5'-(3-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 14: tt. 196-198 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,67-1,81 (m, 6H), 1,82-2,05 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 8$ a 1 Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 8,38 (s, š, 1H), 8,41 (t, 1H, $J = 2$ Hz), MS ((-)ESI) m/z 321 $(\text{M-H})^-$.

Příklad 31

3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)anilin

Roztok 3,6 g (11 mmol) 5'-(3-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-onu ve 150 ml methanolu byl třepán s 1 g 10% palladia na uhlí ve vodíkové atmosféře v 275,76 kPa (40 psi). Katalyzátor byl odfiltrován a roztok byl koncentrován za zisku zbytku. Zbytek byl rozpuštěn v etheru a byl přidán ethanolický roztok kyseliny chlorovodíkové. Pevná látka takto získaná byla rekrystalizována ze směsi methanolu a etheru za zisku 1,7 g (47 %) sloučeniny uvedené v názvu: tt 275-278°C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 6,98 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,90$ Hz, 1H), 7,45-7,62 (m, 4H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,0-11,0 (s, 2H, š), 10,5 (s, 1H), MS ((+)APCI) m/z 293 (M+H).

Příklad 32

5-(3-fluor-5-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt. 191-193 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,66-2,07 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 8, 1,8$ Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,89 (dt, 1H, $J = 8,1, 2,1$ Hz), 8,25 (s, 1H) a 8,54 (s, 1H), MS ((+)-APCI) m/z 341 (M+H) $^+$.

Příklad 33

5'-(3-hydroxyfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt. 213-216 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,60-1,96 (m, 10H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, $J = 7,7$

Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,61 (s, 1H), 8,91 (s, 1H) a 9,73 (s, 1H, š), MS ((+)-APCI) m/z 294 (M+H)⁺.

Příklad 34

4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiofenkarbonitril

3-(trimethylstannyl)-2-thiofenkarbonitril

Roztok 0,8 g (4,3 mmol) 3-brom-2-thiofenkarbonitrilu, 0,25 g (0,2 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a 1,4 g (4,3 mmol) hexamethyldicínu v 5 ml dimethoxyethanu byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 14 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti. Reakční směs byla absorbována na florisil a purifikována chromatografií na koloně (SiO₂, směs methylenchloridu a hexanu 1:9) za vzniku 1,04 g (3,8 mmol, 90 %) sloučeniny uvedené v názvu jako čirého viskózního oleje: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,35 (s, 9H), 7,56 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

Roztok 0,53 g (1,9 mmol) 5'-bromspiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-onu, 0,1 g (0,14 mmol) dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II) a 0,14 g (0,47 mmol) trifenyarsinu v 8 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,64 g (2,35 mmol) 3-(trimethylstannyl)-2-thiofenkarbonitrilu. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 32 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti byla reakční směs absorbována na florisil a purifikována chromatografií na koloně (SiO₂, směs ethylacetátu a hexanu 2:3) za vzniku 0,43 g (1,39 mmol, 74 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,56-2,1 (m, 10H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,03, 1,45$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,45$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,32 (br

s, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22,07, 26,56, 34,4 (t), 48,13 (s), 110,18 (d), 111,3, 114,75 (s), 122,92, 126,76 (d), 128,44 (s), 137,55 (d), 138,11, 142,71, 144,49, 182,13 (s), MS (EI) m/z 307 (M-H)+.

Příklad 35

5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl-2-thiofenkarbonitril

5-brom-2-thiofenkarbonitril

Směs 96,0 g (500 mmol) 5-brom-2-thiofenkarboxaldehydu, 111,9 g (500 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu, 500 ml pyridinu a 500 ml ethanolu byla zahřívána v dusíkové atmosféře k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti a koncentrována ve vakuu za vzniku oleje. Hrubý produkt byl dvakrát triturován ledovou vodou a získaná pevná látka byla sbírána na filtr. Směs dávky 44,31 g (215 mmol) výše uvedené pevné látky, 4,2 g (21 mmol) monohydrátu acetátu měďnatého v 1,4 l acetonitrilu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok byl promyt 5% vodnou kyselinou sírovou (2 x 30 ml), vodou (2 x 30 ml), 20 ml solanky a usušen (MgSO_4). Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn v minimálním množství chloroformu (1 l) a ponechán krystalizovat. Získané krystaly byly sbírány na filtr a filtrát byl koncentrován a purifikován chromatografií (silikagel, chloroform) za vzniku 31,5 g (spojeno, 58 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: IR (film) cm^{-1} 2200, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,39-7,38 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), MS (EI) m/z 187 (M^+ , (98 %) 189 (M^+ , 100 %).

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podle postupu z příkladu 18 s použitím 5-brom-2-thiofenkarbonitrilu a (2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-boronové kyseliny: tt. 225-228°C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,63 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,13$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,13, 1,76$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 4,17$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 1,76$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 4,17$ Hz), 10,51 (s, 1H), MS ((+)APCI) m/z 309 (M+H) $^+$.

Příklad 36

4-methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro(cyklohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 200-203°C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,63 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,13$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 8,13, 1,98$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 1,98$ Hz), 7,82 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), MS ((+)APCI) m/z 323 (M+H) $^+$.

Příklad 37

4-ethyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 214-217 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,98-6,96 (d, 2H $J = 8,0$ Hz), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 8H), 1,20-1,15 (t, 3H), MS ((+)APCI) m/z 337 (M+H) $^+$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}, 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 69,54, H, 6,13, N, 8,11. Změřeno: C, 69,51, H, 6,06, N, 7,57.

Příklad 38

5-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)thiofen-3-karbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 188-190 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 6,89 (d, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,91, 1,98$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,32$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 1,32$ Hz, 1H), MS (-ESI) m/z 307 (M-H).

Příklad 39

2-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)thiofen-2-karbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 207-9 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,4-2,0 (m, 10H), 7,0 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 5,27$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,13$ Hz, 1,98 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 5,49$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 10,6 (s, 1H), MS (-ESI) m/z 307 (M-H).

Příklad 40

5-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-3-furankarbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 243-245 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,62 (d, 1H $J = 0,7$ Hz), 7,76 (d, 1H $J = 1,5$ Hz), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H $J = 0,7$ Hz), 6,92-6,90 (d, 1H $J = 8,1$ Hz), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 8H). MS ((+)EI) m/z 292 (M+).

Příklad 41

5-(5-chlor-2-thienyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 191-192 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,6-2,1 (m, 10H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), ^{13}C NMR (THF-d_8) δ 21,35, 25,33, 33,12 (t), 48,32 (s), 110,40, 121,66, 121,96, 125,44, 127,25 (d), 128,17, 128,43, 136,92, 140,20, 143,43, 183,72 (s), MS (EI) m/z 318 ($M+H$) $^+$.

Příklad 42

5-(5-acetyl-2-thienyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 195-196 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,6-2,1 (m, 10H), 2,58 (s, 3H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,9 (br s, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22,24, 26,19 (t), 27,59 (q), 33,99 (t), 49,02 (s), 111,39, 123,45, 124,12, 127,02 (d), 128,59 (s), 134,79 (d), 137,92, 142,23, 143,41, 154,47, 184,51, 191,76 (s), MS (EI) m/z 326 ($M+H$) $^+$.

Příklad 43

5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-nitrothiofen

Připraven podle postupu z příkladu 11: tt. 242 °C (rozklad), ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,62-1,67 (m, 6H), 1,90-1,99 (m,

2H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,8$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,15 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 10,62 (s, 1H), MS (EI) m/z 328 (M)-.

Příklad 44

5'-(5-nitro-1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

terc-butylester 2-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-
[3H]indol]-5'-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,4 g (12 mmol) 5'-brom-spiro[cyklohexan-1,3'-indolin]-2'-onu ve 100 ml 1,2-DME v dusíkové atmosféře bylo přidáno 70 mg (5 mol%) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0). Po 15 minách bylo postupně přidáno 3,31 g (1,3 ekv, 15,6 mmol) terc-butylesteru 2-borono-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny a 3,83 g (2,3 ekv, 27,6 mmol) roztoku K_2CO_3 v 5 ml vody. Roztok byl zahříván na 80 °C po dobu 3 hodin a ponechán vychladnout. Reakční směs byla nalita do 200 ml vody a extrahována EtOAc (2 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 150 ml solanky a usušeny nad $MgSO_4$. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 30% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 3,4 g (76 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílého prášku, tt 177 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,38 (s, 9 H), 1,59-1,93 (m, 10H), 6,18 (m, 1H), 6,23 ('t', 1H, 3 Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,34 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H, D_2O ex). MS ((+APCI) m/z 367 [(M+H) $^+$]. Anal. výpočet pro $C_{22}H_{26}N_2O_3$: C, 72,11, H, 7,15, N, 7,64. Změřeno: C, 71,7, H, 7,16, N, 7,5.

terc-butylkarbamát 2-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-nitro-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 72 mg (0,2 mmol) terc-butylesteru 2-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny v 5 ml MeCN při teplotě místnosti bylo přidáno 35 mg (1,05 ekv, 0,2 mmol) dusičnanu stříbrného. Po 5 minutách bylo přidáno 15 mg (1,0 ekv, 0,2 mmol) acetylchloridu v 5 ml MeCN a roztok byl ponechán za míchání po dobu 16 hodin. Bylo přidáno 10 ml dichlormethanu a roztok byl filtrován přes celit a promyt postupně vodou, saturovaným NaHCO₃, vodou a solankou (po 10 ml). Roztok byl usušen nad MgSO₄, filtrován a koncentrován ve vakuu. Zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 40% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 56 mg (70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého oleje který krystalizoval ze směsi acetonu a hexanu, tt 163 °C (rozkl.).

0,31 g (0,85 mmol) terc-butylesteru 2-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-nitro-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny byl vložen do baňky s kulatým dnem o objemu 5 ml uzavřené gumovou zátkou vybavenou přívodem dusíku a jehlou umožňující výtok plynu. Byl udržován prudký tok dusíku, když byla baňka vložena do olejové lázně a zahřívána na 200 °C. Po 5 minutách v této teplotě byla baňka odstraněna z olejové lázně a ponechána vychladnout. Černý zbytek byl promyt ve větší baňce acetonem a adsorbován na malé množství silikagelu. Purifikace velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 40% směsí EtOAc a hexanu) poskytla 0,20 g (85 %) karbamátu uvedeného v názvu jako žlutého oleje, který krystalizoval ze směsi acetonu a hexanu, tt 278 °C (rozkl.). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,55-1,87 (m, 10H), 6,80 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8, 1 Hz), 8,04 (d, 1H, J =

1 Hz), 10,51 (s, 1H), 13,21 (br s, 1H). MS ((+)-APCI) m/z 312 [(M+H)⁺]. Anal. výpočet pro C₁₇H₁₇N₃O₃: C, 65,58, H, 5,5, N, 13,5. Změřeno: C, 65,57, H, 5,54, N, 13,44.

Příklad 45

5'-(5-nitro-1-methylpyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

5'-(1-methylpyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Směs 0,46 g (1,7 mmol) 5'-(1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu a 1,18 g (5 ekv, 8,6 mmol) uhličitane draselného ve 2 ml DMF při teplotě místnosti byla podrobena působení 0,32 g (3 ekv, 5,1 mmol) roztoku jodmethanu v 1 ml DMF. Roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti, a pak nalit do 10 ml vody. Bylo přidáno 15 ml EtOAc, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (2 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 15 ml solanky a usušeny nad MgSO₄. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 40% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 0,44 g (76 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílého prášku, tt 148-9 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,50-1,62 (m, 3H), 1,62-1,82 (m, 5H), 1,83-1,94 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 11,20 (br s, 1H). Anal. výpočet pro C₁₈H₂₀N₂O₁: C, 77,11, H, 7,19, N, 9,98. Změřeno: C, 76,44, H, 7,21, N, 9,96.

Směs 0,36 g (1,3 mmol) 5'-(1-methylpyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu a 0,24 g (1,1 ekv, 1,4 mmol) dusičnanu stříbrného v 10 ml acetonitrilu při teplotě místnosti byla podrobena působení 0,1 ml (1,1 ekv, 1,4 mmol)

acetylchloridu. Směs byla míchána 1 hodinu v této teplotě, a pak bylo přidáno 30 ml dichlormethanu a směs byla filtrována přes celit. Organická fáze byla promyta postupně 20 ml vody, 20 ml saturovaného vodného NaHCO_3 a 20 ml solanky. Roztok byl usušen nad MgSO_4 , filtrován a koncentrován ve vakuu. Zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 40% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 21 mg (5 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku, t_t 210 °C. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,55-1,97 (m, 10H), 3,15 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,2, 2,3$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 4,2, 2,3$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,2$ Hz), 8,0 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 13,0 (br s, 1H). MS ((+)APCI) m/z 326 $[(M+H)^+]$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65,45, H, 5,89, N, 12,91. Změřeno: C, 64,66, H, 5,76, N, 12,52.

Příklad 46

5'-(1H-indol-4-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: t_t 211-213 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 6,2, 1,8$ Hz), 7,40 (dt, 1H, $J = 6,2, 1,0$ Hz), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, $J = 3,1$ Hz), 7,18 (dd, 1H, $J = 6,4, 0,9$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,4$ Hz), 6,72-6,71 (m, 1H), 2,00-1,59 (m, 10H), MS ((+)APCI) $(M+H)^+$ @ m/z 317.

Příklad 47

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl] benzonitril

Roztok 0,48 g (1,49 mmol) 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro-[cyklohexan-1,3'-[3H]indol-5'-yl)benzaldehyd-oximu v 10 ml chloroformu byl podroben působení 0,38 g (3,50 mmol) oxidu seleničitého a zahříván k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs koncentrována a zbytek purifikován chromatografií na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu 1:4) a produkt znovu krystalizován ze směsi EtOAc a hexanu za vzniku 0,161 g (0,53 mmol, 35 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: tt. 190-191 °C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,59-1,87 (m, 6H), 1,88-2,09 (m, 4H), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,78 (dt, 1H, J = 7, 2 Hz), 7,83 (m, 1H), 8,26 (s, 1H, š), MS ((+) ESI) m/z 303 (M+H)⁺.

Příklad 48

3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-5-fluorbenzonitril

K roztoku 3,5-dibromfluorbenzenu ve 100 ml diethyletheru v -78 °C bylo po kapkách přidáno 8 ml (20 mmol) 2,5M n-butyllithia. Po 30 minutách byla směs podrobena působení 20 ml DMF v 10 ml diethyletheru a míchání pokračovalo v -78 °C. Po 30 minutách byla směs zastavena naředěnou vodnou HCl, oddělena a vodná vrstva byla extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly spojeny, promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány za vzniku 4,0 g (19,7 mmol, 100 %) 3-fluor-5-brombenzaldehydu jako oleje: ¹H NMR (CDCl₃) δ inter alia 7,50-7,53 (m, 2H), 7,82 (s, 1H) a 9,93 (m, 1H), MS (EI) m/z 202, 204 [M⁺].

K roztoku 4,0 g (19,7 mmol) poslední uvedené sloučeniny v 50 ml směsi ethanolu a vody (8:2) bylo přidáno 1,72 g (21 mmol) acetátu sodného a 1,45 g (21 mmol) hydrochloridu

hydroxylaminu a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 30 minutách byla směs ochlazená, evaporována a zbytek byl rozdělen mezi vodu a EtOAc. Vodná vrstva byla znovu extrahována EtOAc a spojené organické vrstvy byly promyty vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitany sodného, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 3,76 g (17,24 mmol, 87 %) 3-fluor-5-brombenzaldehyd-oximu, který byl použit bez další purifikace: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,24–7,27 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,68 (s, 1H) a 8,04 (s, 1H), MS (EI) m/z 217 [M^+].

3,76 g (17,24 mmol) výše uvedeného oximu a 370 mg acetátu měďnatého bylo rozpuštěno ve 100 ml acetonitrilu v dusíkové atmosféře a zahříváno k varu pod zpětným chladičem. Po 5 hodinách byla směs evaporována, zbytek nabrán do EtOAc, promyt 1N kyselinou sírovou, vodou, solankou, usušen (MgSO_4) a evaporován za vzniku 3,08 g (15,39 mmol, 89 %) 3-fluor-5-brombenzonitrilu, který byl použit bez další purifikace.

3,0 g (15 mmol) výše uvedeného bromidu a 0,86 g (0,75 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) byly rozpuštěny ve 130 ml dimethoxyethanu v dusíkové atmosféře. Po 15 minutách bylo přidáno 2,82 g (11,5 mmol) (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 3,1 g (29,3 mmol) uhličitany sodného rozpuštěného ve 40 ml vody a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 8 hodinách byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické vrstvy byly pak promyty vodou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek pak byl purifikován chromatografií na koloně (směs EtOAc a hexanu, gradientová eluce) a produkt rekrystalizován z methanolu za vzniku 1,78 g (5,55 mmol, 48 %) 3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)5-fluorbenzonitrilu: t_t 199–205 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,64–2,03 (m, 10H), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 7,7 a 1,6 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8, 1,7

Hz), 7,49 (dt, 1H, $J = 9,6, 2$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,64 (s, 1H) a 8,37 (s, 1H): MS (EI) m/z 320 $[M^+]$.

Příklad 49

3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-fluorbenzonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18: tt 205-206 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,08-8,06 (dd, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,43-7,40 (tt, 1H), 6,95-6,93 (d, 1H $J = 7,9$ Hz), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 8H), MS (EI) m/z 320 (M) $^+$

Příklad 50

3-(1'-diethoxymethyl-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

Roztok 0,27 g (1,0 ekv, 0,84 mmol) 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)5-fluorbenzonitrilu ve 2 ml (12 mmol) triethylorthoformiátu byl zahříván na 150 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ponechána vychladnout, nadbytek triethylorthoformiátu byl odstraněn ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 10% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 0,2 g (56 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílého prášku, tt 146 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,13 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 1,60-1,96 (m, 10H), 3,48 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 7,77 (ddd, 1H, $J = 1,3, 2,4$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,92 (dt, 1H, $J = 2,4, 10,5$ Hz), 8,08 (dd, 1H, $J = 1,3, 2,9$ Hz). MS

((+)-EI) m/z 422 [M⁺]. Anal. výpočet pro C₂₅H₂₇FN₂O₃: C, 71,07, H, 6,44, N, 6,63. Změřeno: C, 70,75, H, 6,48, N, 6,52.

Příklad 51

3-(7'-brom-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

Směs 0,40 g (1,23 mmol) 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitrilu a 0,13 g (1,3 mmol) acetátu draselného ve 3 ml ledové kyseliny octové při teplotě místnosti byla podrobena působení 0,21 g (1,05 ekv, 1,3 mmol) roztoku bromu ve 3 ml ledové kyseliny octové. Po míchání po dobu 1 hodiny byla směs nalita na 20 g ledu. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (2 x 10 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty postupně 20 ml 10% vodného thiosulfátu sodného, vodou (2 x 10 ml), 10 ml saturovaného hydrouhličitanu sodného a 15 ml solanky a usušeny nad MgSO₄. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 30% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 0,21 g (43 %) sloučeniny uvedené v názvu jako oleje, který krystalizoval po přidání 10% směsi EtOAc a hexanu, tt 217 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,56-2,04 (m, 10 H), 7,33 (dddd, 1H, J 1,25, 2,3, 3,6 a 9,0 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,60 (m, 1H). MS (-ESI) m/z 399 [M⁻]. Anal. výpočet pro C₂₀H₁₆BrFN₂O: C, 60,17, H, 4,04, N, 7,02. Změřeno: C, 60,03, H, 4,08, N, 6,83.

Příklad 52

3-(7'-nitro-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

Směs 0,19 g (0,6 mmol) 3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro-[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitrilu a 0,11 g (0,6 mmol) dusičnanu stříbrného v 5 ml trifluoroctové kyseliny byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti, a pak nalita na 20 g ledu. Bylo přidáno 15 ml etheru, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována etherem (3 x 10 ml). Organické vrstvy byly spojeny a promyty postupně vodou (2 x 20 ml), 20 ml saturovaného vodného NaHCO₃ a 15 ml solanky a usušeny nad MgSO₄. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 20% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 0,2 g (94 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílého prášku, *tt* 196 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,46-1,58 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 5 H), 1,83 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 2H), 7,85 (dddd, 1H, J = 1,3, 2,4, 3,7 a 8,6 Hz), 8,12 (dddd, 1H, J = 1,8, 2,4, 4,2 a 10,5 Hz), 8,23 (m, 2H), 8,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 11,17 (bs, 1H). MS ((-)-APCI) m/z 365 [M-]. Anal. výpočet pro C₂₀H₁₆FN₃O₃: C, 65,75, H, 4,41, N, 11,5. Změřeno: C, 65,4, H, 4,54, N, 11,3.

Příklad 53

3-(7'-amino-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril

K roztoku 0,16 g (1,0 ekv, 0,4 mmol) 3-(7'-nitro-1',2'-dihydro-2'-oxospiro-[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitrilu ve 4 ml ledové kyseliny octové při teplotě místnosti bylo přidáno 0,25 g (1,1 mmol) roztoku dihydrátu chloridu cínatého ve 2 ml chlorovodíkové kyseliny. Žlutá směs byla zahřívána po dobu 30 minut, kdy žlutá barva vymizela. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo přidáno 10 ml 1N HCl a 20 ml etheru. Vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla

extrahována etherem (2 x 20 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty postupně vodou (2 x 20 ml), 20 ml saturevaného vodného NaHCO_3 a 20 ml solanky. Roztok byl usušen nad MgSO_4 , filtrován a koncentrován ve vakuu. Zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (za eluce 40% směsí EtOAc a hexanu) za vzniku 70 mg, (50 %) sloučeniny uvedené v názvu jako oleje, který krystalizoval po přidání 10% směsí EtOAc a hexanu, t_t 241-3 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1,50-1,75 (m, 8H), 1,82-1,95 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,75 (m, 2H), 7,90 ('s', 1H), 9,96 (bs, 1H). MS ((+)-APCI) m/z 336 $[(M+H)^+]$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$: C, 71,63, H, 5,41, N, 12,18. Změřeno: C, 71,16, H, 5,58, N, 12,18.

Příklad 54

5-(3-kyano-4-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven podle postupu z příkladu 18: t_t . 239-242 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,64-1,82 (m, 6H), 1,88-2,04 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,8, 2$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,73-7,78 (m, 2H) a 8,19 (s, 1H, š), MS ((+)-APCI) m/z 321 $(M+H)^+$.

Příklad 55

5'-(3-chlorfenyl)spiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Roztok anhydridu 3,3-dimethylglutarové kyseliny v 60 ml suchého THF byl přidáván po dobu 30 minut k hydridu lithno-

hlinitému ve 300 ml suchého THF v dusíkové atmosféře při teplotě 0°C. Směs pak byla postupně přivedena k varu pod zpětným chladičem. Po 3 hodinách byla směs ochlazena, podrobena působení 3,3 ml vody, 3,3 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a 9,9 ml vody. Směs pak byla filtrována, precipitát extrahován EtOAc (třikrát) a spojené organické vrstvy evaporovány za vzniku 3,3-dimethyl-1,5-pentandiolu (kvantitativní výtěžek), ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,95 (s, 6H), 1,57 (t, 4H, $J = 6,3$ Hz), 3,75 (t, 4H, $J = 6,3$ Hz).

Roztok 8,4 g (63,5 mmol) 3,3-dimethyl-1,5-pentandiolu ve 180 ml suchého pyridinu byl ochlazen na 0 °C v dusíkové atmosféře a po dobu 5 hodin podroben působení 26,7 g (140 mmol) roztoku p-toluensulfonylchloridu ve 100 ml suchého pyridinu. Směs pak byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po 16 hodinách byla směs nalita na směs ledu a vody a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické vrstvy byly promyty naředěnou 30% HCl, saturovaným hydrouhličitánem sodným, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 19,8 g (45 mmol) 1,5-bis-(3,3-dimethylpentan)-p-toluensulfonátu, který byl použit bez další purifikace: ^1H NMR (CDCl_3) δ inter alia 0,85 (s, 6H), 1,56 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz), 2,45 (s, 6H), 4,02 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz), 7,35 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 7,77 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), MS ((+) APCI) m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Roztok 530 g (120 mmol) 1,5-bis-(3,3-dimethylpentan)-p-toluensulfonátu a 72,0 g (480 mmol) jodidu sodného byl rozpuštěn za míchání v 500 ml suchého acetonu. Po 16 hodinách ve varu pod zpětným chladičem byla směs ochlazena, nalita do vody a extrahována diethyletherem (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 41,3 g (117 mmol) 3,3-dimethyl-1,5-dijodpentanu jako žlutého oleje, který byl použit bez další purifikace: ^1H NMR

(CDCl₃) δ inter alia 0,90 (s, 6H), 1,87-1,91 (m, 4H), 3,09-3,15 (m, 4H).

Roztok 2,0 g (15 mmol) oxindolu rozpuštěného v 50 ml suchého THF v dusíkové atmosféře byl ochlazen na -60 °C a podroben působení 15 ml (37,5 mmol) n-butyllithia (2,5M v hexanu), pak následovalo 5,66 g (37,5 mmol) N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu. Po 20 minutách bylo přidáno 15,8 g (45 mmol) 3,3-dimethyl-1,5-dijodpentanu v 10 ml suchého THF a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po 16 hodinách byla směs nalita do vody, extrahována EtOAc (třikrát), promyta vodou, byla naředěna 10% HCl, vodou, solankou, usušena (MgSO₄) a evaporována. Zbytek pak byl podroben chromatografii na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu, 1:6) za vzniku 0,37 g (1,62 mmol, 11 %) spiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-onu: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,08 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,76 (s, 1H, š), MS (EI) m/z 229 (M)⁺.

K roztoku 0,37 g (1,62 mmol) poslední uvedené sloučeniny a 0,14 g (1,7 mmol) acetátu sodného v 5 ml octové kyseliny bylo přidáno 0,27 g (1,7 mmol) bromu ve 2 ml octové kyseliny. Po 30 minutách byla směs nalita do roztoku hydroxidu sodného (2N) a extrahována dichlormethanem (dvakrát). Organické extrakty byly promyty vodou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány za vzniku 0,435 g (1,41 mmol, 87 %) 5'-bromspiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-onu, který byl použit bez další purifikace: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,08 (s, 3H), 1,49-1,64 (m, 4H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,71 (s, 1H, š), MS ((+)APCI) m/z 308 (M+H)⁺.

0,56 g (1,81 mmol) poslední uvedené sloučeniny a 0,1 g (0,08 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) byly rozpuštěny ve 20 ml dimethoxyethanu v dusíkové atmosféře. Po 20 minutách bylo přidáno 0,57 g (3,64 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny a 0,97 g (9,15 mmol) uhličitanu sodného a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (dvakrát). Spojené organické vrstvy byly promyty 2N hydroxidem sodným, vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek pak byl podroben chromatografii na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, 1:5) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu, která byla triturován hexanem za vzniku 0,26 g (4,77 mmol, 43 %) pevné látky: tt. 184-185 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,11 (s, 6H), 1,57-1,80 (m, 6H), 1,45-2,03 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29-7,44 (m, 4H), 5,52-7,55 (m, 2H), 8,12 (s, 1H, š), MS ((+)APCI) m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 56

5'-(3-nitrofenyl)spiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

K roztoku 0,29 g (0,95 mmol) 5'-bromspiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu v 15 ml dimethoxyethanu bylo přidáno 0,053 g (0,046 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0). Po 20 minutách bylo přidáno 0,32 g (1,9 mmol) 3-nitrofenylboronové kyseliny a 0,5 g (4,75 mmol) uhličitanu sodného v 7,5 ml vody a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (dvakrát). Spojené organické vrstvy byly promyty 2N roztokem hydroxidu sodného, vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek pak byl podroben chromatografii na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a

hexanu, gradientová eluce), pak byl produkt triturován hexanem za vzniku 0,12 g (0,35 mmol, 37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky: tt. 230 231 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,18-1,24 (m, 6H), 1,57-1,86 (m, 6H), 1,94-2,03 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,06 (s, 1H, š), 8,19 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,40 (s, 1H), MS ((+)APCI) m/z 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 57

2,3,5,6-tetrahydro-5-(3-nitrofenyl)spiro[3H]indol-3,4-[4H]pyran]-2(1H)-on

K roztoku 64 g (0,43 mol) jodidu sodného v acetonu v dusíkové atmosféře bylo přidáno 20 g (0,086 mol) 2-bromethyletheru, což způsobilo precipitaci bílé pevné látky. Po 16 hodinách byla směs filtrována a filtrát koncentrován. Dichlormethan byl přidán ke zbytku, který byl filtrován, filtrační koláč byl dále promyt dichlormethanem, spojené organické vrstvy byly usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku 26,61 g (0,0816 mol, 95 %) 2-jodethyletheru jako bezbarvého oleje: ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,26 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,78 (t, 2H, $J = 7$ Hz).

Roztok 5,00 g (37,5 mmol) oxindolu v bezvodém THF v dusíkové atmosféře byl ochlazen na -20 °C. Po kapkách bylo přidáváno 30 ml (75,1 mmol) n-butyllithia (2,5M v hexanu), pak následovalo 11,4 ml N,N,N',N'-tetramethylethyldiaminu. Po 20 minutách bylo pomalu přidáno 36 g (112 mmol) roztoku 2-jodethyletheru ve 20 ml bezvodého THF. Směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti, a pak byla po 16 hodinách přivedena k varu pod zpětným chladičem. Po 5 hodinách byla směs ochlazená, a pak nalita do vody, extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty naředěnou HCl

(pH 1), vodou (dvakrát), usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs acetonu a hexanu 1:5) za vzniku 0,78 g (3,82 mmol, 10 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,84-1,95 (m, 4H), 3,91-3,96 (m, 2H), 4,21-4,27 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,06 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,35-7,38 (m, 1H).

Roztok 0,78 g (3,82 mmol) výše uvedeného produktu a 0,32 g (4,02 mmol) acetátu sodného v 10 ml octové kyseliny byl podroben působení 0,64 g (4,02 mmol) bromu ve 2 ml octové kyseliny. Po 30 minutách byla směs nalita do saturovaného roztoku hydrouhličitanu sodného a extrahována EtOAc (dvakrát) promyta vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, vodou, usušena (MgSO_4) a evaporována za vzniku 0,59 g (2 mmol, 54 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky, která byla použita bez další purifikace: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,83-2,00 (m, 4H), 3,91-4,03 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 8,36 (s, 1H, š), MS ((+)ESI) m/z 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Roztok 0,58 g (2,04 mmol) výše uvedeného produktu a 0,11 g (0,09 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 16 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi bylo přidáno 0,63 g (4,06 mmol) 3-nitro-fenylboronové kyseliny a 1,68 g uhličitanu draselného v 7 ml vody. Po 3 hodinách ve varu pod zpětným chladičem byla směs ochlazená, nalita do vody a extrahována EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl pak podroben chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu, 1:2) za vzniku 0,19 g (0,58 mmol, 28 %) sloučeniny uvedené v názvu. Vzorek, který byl dále purifikován preparativní LC (Primesphere C18, 10 μ , 50 x 250 mm, MeCN:H₂O 46:54,

100 ml/min., teplota místnosti, 7,57 minut) měl následující vlastnosti: $t_t > 250^\circ\text{C}$, ^1H NMR (aceton- d_6) δ 1,78-1,88 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 4,12-4,23 (2H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,13-8,23 (m, 2H), 8,45-8,51 (m, 1H), 9,55 (s, 1H, š), MS (EI) m/z 341 (M) $^+$.

Příklad 58

5'-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thien-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Roztok 0,28 g (1,1 mmol) 2-brom-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofenu a 0,13 g (0,1 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 8 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,32 g (1,3 mmol) (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 0,35 g (3,3 mmol) uhličitanu sodného ve 4 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do vody a extrahován EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , CH_2Cl_2) za vzniku 0,18 g (0,47 mmol, 45 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: t_t 256-258 $^\circ\text{C}$, ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 1,47-1,97 (m, 10H), 2,42 (s, 3H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 12,84 (q), 20,96, 25,08, 32,88 (t), 47,23 (s), 109,98, 121,99, 124,25, 124,71, 125,01 (d), 126,47, 126,59, 129,17, 130,01, 136,51, 140,42, 141,79, 142,76, 181,74 (s), MS (EI) m/z 380 (M-H) $^+$.

Příklad 59

5-(3-fluor-4-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

0,7 g (16 %) sloučeniny uvedené v názvu bylo připraveno z 3,2 g (12,5 mmol) (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 3 g (13,6 mmol) 4-brom-2-fluornitrobenzenu, jak bylo popsáno v příkladu 18, jako žluté pevné látky: tt. 213-215 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,5-1,8 (m, 8H), 1,8-2,0 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 8,13$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,13, 1,76$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,68, 1,76$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 1,98$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J = 13,4, 1,76$ Hz), 8,18 (t, 1H, $J = 8,46$ Hz) a 10,52 (s, 1H), MS (EI) $m/z = 340$ (M^+).

Příklad 60

4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-furankarbonitril

Roztok 0,75 g (4,4 mmol) 3-brom-5-kyanofuranu a 0,4 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykol-dimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 1,6 g (6,5 mmol) (spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,4 g (13,1 mmol) acetátu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,45 g (36 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky. tt: 240-242 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6)

δ 10,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,5$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,0-1,6 (m, 10H), MS (EI) M^+ , @ m/z 292.

Příklad 61

5-[4-fluor-3-(trifluormethyl)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 2,5 g (10 mmol) (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 2 g (8 mmol) 5-brom-2-fluortrifluormethylbenzenu, jak bylo popsáno v příkladu 18, za vzniku 0,87 g (30 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevné látky: tt. 222 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,5-1,8 (m, 8H), 1,8-2,0 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,13$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,13, 1,76$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 10,54, 9,01$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 1,76$ Hz), 7,90 (dd, 1H, $J = 7,03, 2,20$ Hz), 7,98 (m, 1H) a 10,39 (s, 1H), MS (EI) m/z 363 (M^+).

Příklad 62

5-[4-fluor-3-nitrofenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 2,8 g (11 mmol) (2'-oxo-2,3-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 2,7 g (12,2 mmol) 5-brom-2-fluornitrobenzenu, jak bylo popsáno v příkladu 18, za vzniku 2,5 g (66 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevné látky: tt. 243-245 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,8-2,0 (m, 2H), 1,5-1,8 (m, 8H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,13$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,01, 1,87$ Hz),

7,63 (dd, $J = 10,98, 8,79$ Hz), 8,07 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H, $J = 7,14, 2,53$ Hz) a 10,43 (s, 1H), MS (ESI (neg)) m/z 339 (M-H)⁻.

Příklad 63

5'-(4-kyano-3-fluorfenyl)-spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

Roztok 0,76 g (3,8 mmol) 4-kyano-3-fluorbrombenzenu a 0,3 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 15 ml ethylen-glykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 1,4 g (5,7 mmol) (spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,2 g (11,4 mmol) acetátu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO₂, směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,45 g (37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky. t_f : 258-260 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,8 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,5 (td, 2H, $J = 0,9, 1,5, 5,7$ Hz), 7,4 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,8$ Hz), 7,0 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,6 (m, 10H), MS (-)APCI [M-H]⁻ @ m/z 319.

Příklad 64

2-fluor-4-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-
[3H]indol]-5'-yl)benzaldehydoxid

Roztok 3-fluor-4-brombenzaldehydoxid 0,5 g (2,2 mmol) a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 10 ml ethylen-glykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu

20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,8 g (3,3 mmol) (spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 0,7 g (6,5 mmol) acetátu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,25 g (34 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky. tt: 240-242 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,6-7,5 (m, 3H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2. 0-1,6 (m, 10H), MS (EI) M^+ @ m/z 338.

Příklad 65

5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl-2-nitrothiofen

Roztok 0,6 g (2,9 mmol) 2-brom-5-nitrothiofenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykol-dimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 1,0 g (4,3 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,0 g (10,0 mmol) acetátu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,87 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky. tt: 264-266 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,6 (s, 1H), 8,1 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,7 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,6

(m, 2H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2. 0-1,9 (m, 8H), MS (EI) M^+
@ m/z 314.

Příklad 66

5-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on

Roztok 0,35 g (1,46 mmol) 5-brom-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-onu a 0,13 g (0,11 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 10 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,26 g (1,49 mmol) 3-chlor-4-fluorbenzenboronové kyseliny a 0,62 g (4,5 mmol) uhličitanu draselného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do saturovaného chloridu amonného a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly usušeny ($MgSO_4$) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 1:3) za vzniku 0,124 g (0,43 mmol, 30 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: t_t 206,5-207,8 °C, 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,3 (s, 6H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,5 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,6 (ddd, $J = 8,9, 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,8 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), MS (EI) m/z 289/291 (M) $^+$.

Příklad 67

3-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzonitril

(2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronová kyselina

K roztoku 3,5 g (14,6 mmol) 5'-brom-3,3-dimethyl-[1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-onu v 60 ml suchého tetrahydrofuranu bylo přidáno 0,59 g (14,6 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji). Po 30 minutách míchání při teplotě místnosti byla směs ochlazená na -78°C a pomalu bylo přidáno 5,9 ml (14,6 mmol) n-butyllithia (2,5M v hexanu). Po 30 minutách bylo přidáno 9 ml (38,9 mmol) triisopropylborátu a směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po 8 hodinách bylo přidáno 200 ml 1N chlorovodíkové kyseliny a 200 ml ethylacetátu a směs byla míchána po dobu 20 minut. Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem, pak byly spojené organické vrstvy promyty vodou, solankou, usušeny (Na_2SO_4) a evaporovány. Zbytek byl triturován hexanem a precipitát byl usušen ve vakuu za zisku 1,8 g (8,8 mmol, 60 %) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny jako žlutavě bílé pevné látky, která byla použita bez další purifikace. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,23 (s, 6H), 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (s, 2H) 8,69 (s, 1H).

Roztok 0,30 g (1,65 mmol) 3-brombenzonitrilu a 0,13 g (0,11 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 10 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,41 g (2,0 mmol) (2'-oxo[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 0,86 g (6,2 mmol) uhličitanu draselného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do saturovaného chloridu amonného a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 1:2,5) za vzniku 0,22 g (0,68 mmol, 51 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: tt 200,2-202,0 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (s, 6H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz,

1H), 7,58 (dd, $J = 8,1, 1,8$, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), MS (EI) m/z 263 ($M+H$)⁺.

Příklad 68

2-fluor-3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehydoxid

Roztok 0,219 g (1 mmol) 3-brom-2-fluorbenzoové kyseliny v 5 ml suchého methanolu v dusíkové atmosféře byl podroben působení 0,22 ml (2 mmol) trimethylorthoformiátu a katalytického množství p-toluensulfonové kyseliny, a pak byl zahříván k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách byla směs evaporována a zbytek byl rozdělen mezi vodu a Et₂O. Organická vrstva byla promyta saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, vodou, solankou, usušena (MgSO₄) a evaporována za vzniku 0,195 g (0,84 mmol, 84 %) methyl-3-brom-2-fluorbenzoátu: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,90-7,85 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H, $J = 8,0, 1,0$ Hz) a 3,94 (s, 3H): MS (EI) 232 (M^+).

Roztok 3,077 g (13,2 mmol) poslední uvedené sloučeniny v 80 ml suchého toluenu v -78 °C v dusíkové atmosféře byl podroben působení 15,7 ml (15,7 mmol) 1M diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 1 hodině v -78 °C byla směs zastavena 16 ml 3M vodné HCl. Směs byla zahřáta na teplotu místnosti, rozdělena mezi směs EtOAc a H₂O, vodná vrstva byla znovu extrahována EtOAc a spojené organické vrstvy byly promyty vodou, usušeny (MgSO₄) a evaporovány za vzniku 2,63 g (12,9 mmol, 98 %) 3-brom-2-fluorbenzaldehydu, který byl použit bez další purifikace: ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,18 (t, 7,8 Hz).

Směs 2,63 g (12,9 mmol) poslední uvedené sloučeniny, 1,0 g (14 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a 1,37 g (14 mmol) acetátu draselného byla vložena do 60 ml směsi ethanolu a H₂O (8:2) a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Po 30 minutách byla směs ochlazená, evaporována a rozdělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta solankou, usušena (MgSO₄) a evaporována za vzniku 3-brom-2-fluorbenzaloximu, který byl použit bez další charakterizace.

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 0,40 g (1,83 mmol) 3-brom-2-fluorbenzaloximu a (spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny, jak bylo popsáno v příkladu 18, za vzniku 0,094 g (0,27 mmol, 15% výtěžek) produktu jako bílé pevné látky: tt. 213-217 °C, ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,95 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,19 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8 Hz) a 1,91-1,60 (m, 10H), MS ((+) ESI) m/z = 339 (M+H)⁺.

Příklad 69

5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-4-methylthiofen-2-karbonitril

5-brom-4-methyl-2-thiofenkarboxaldehyd

K roztoku 28 g (0,383 mol) diethylaminu ve 400 ml bezvodého THF bylo v -40 °C v dusíkové atmosféře přidáno 153 ml (0,383 mol) roztoku n-BuLi (2,5M, v hexanu). Po přidání byl roztok míchán v -40 °C v dusíkové atmosféře po dobu 30 minut, ochlazen na -78 °C a po kapkách podroben působení 45 g (0,254 mol) roztoku 2-brom-3-methylthiofenu ve 450 ml bezvodého THF. Reakční roztok byl míchán v -78 °C po dobu 30 minut a podroben působení 100 ml bezvodého DMF. Směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti a byla zastavena 1 l

1N vodného roztoku chlorovodíku . Roztok byl extrahován ethylacetátem (3 x 450 ml). Extrakty byly promyty vodou, solankou a usušeny (MgSO_4). Po odstranění rozpouštědla ve vakuu bylo získáno 46 g (88,3 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky. Vzorek produktu byl krystalizován z hexanu: tt 63-65 °C, IR (KBr) 1654 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), MS (EI) m/z 204/206 (M^+). Anal. výpočet pro $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrOS}$: C, 35,14, H, 2,46. Změřeno: C, 35,00, H, 2,44.

5-brom-4-methyl-2-thiofenkarbonitril

Připraven z 5-brom-4-methyl-2-thiofenkarboxaldehydu s použitím postupu z příkladu 35. Bílá pevná látka: tt 40-42 °C, IR (KBr) 2200 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,29 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). MS (EI) m/z 201/203 (M^+ , 98%/100%), anal. výpočet pro $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNS}$: C, 35,66, H, 1,99, N, 6,93. Změřeno: C, 36,00, H, 2,14, N, 6,76.

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 357 mg (1,7 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 295 mg (1,5 mmol) 5-brom-4-methyl-thiofen-2-karbonitrilu za vzniku 227 mg (0,8 mmol, 55 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: tt. 192,3-193 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,29 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), MS (EI) m/z 282 (m^+).

Příklad 70

5-(3-chlor-5-fluorfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 345 mg (1,7 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-

5'-yl)boronové kyseliny a 295 mg (1,4 mmol) 1-brom-3-chlor-5-fluorbenzenu za vzniku 245 mg (0,85 mmol, 60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: tt. 205,9-206,8 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,31 (s, 6H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), MS (EI) m/z 290 ($M+H$) $^+$.

Příklad 71

5-(3-fluor-5-nitrofenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 272 mg (1,3 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 299 mg (1,1 mmol) 1-fluor-3-jod-5-nitrobenzenu za vzniku 192 mg (0,64 mmol, 57 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky: tt. 231,2-232,7 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,33 (s, 6H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,0-8,1 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), MS (ESI) m/z 301 ($M+H$) $^+$.

Příklad 72

4-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)furan-2-karbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 354 mg (1,7 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 200 mg (1,2 mmol) 4-brom-furan-2-karbonitrilu za vzniku 76 mg (0,3 mmol, 26 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky: tt. 199,6-201,4 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 6H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48

(dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), MS (ESI) m/z 251 (M-H)⁻.

Příklad 73

4-methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril

(Spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronová kyselina

K roztoku 13,1 g (53 mmol) 5-brom-spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-onu ve 300 ml bezvodého THF v dusíkové atmosféře bylo přidáno 2,1 g (53 mmol) hydridu sodného (60% v minerálním oleji). Po 30 minutách byla reakční směs ochlazená na -78 °C a pomalu bylo přidáno 22 ml (53 mmol) butyllithia (2,5M v hexanu). Po 30 minutách bylo přidáno 34 ml (146 mmol) trisisopropylborátu a reakční směs byla pomalu přivedena na teplotu místnosti a míchána po dobu 14 hodin. Reakční směs byla nalita do 1N HCl a extrahována EtOAc (třikrát). Organické vrstvy byly sbírány a promyty 1N HCl, vodou, usušeny (MgSO₄) a evaporován za vzniku 7,8 g (64 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutohnědé pevné látky, která byla použita bez další purifikace. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 6,8 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 3,4 (s, 1H), 2,0-1,7 (m, 8H), MS (FI-POS) m/z @ 231.

Roztok 0,63 g (3,1 mmol) 2-brom-5-kyano-3-methylthiofenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylen-glykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi byl přidán 1,0 g (4,7 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,0 g (9,4 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N

NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,6 g (62 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bledě žluté pevné látky. t_t : 135-136 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,0 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,3 (s, 3H), 2,0-1,8 (m, 8H), MS $(\text{M-H})^- = 307$.

Příklad 74

5'-(4-kyano-3-fluorfenyl)-spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Roztok 0,63 g (3,1 mmol) 4-kyano-3-fluorbrombenzenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylen-glykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak byl přidán 1,0 g (4,7 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,0 g (9,4 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,35 g (36 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky. t_t : rozkl. @ 235 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 7,9 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,9 (dd, 1H, $J = 1,4, 10,2$ Hz), 7,3 (td, 2H, $J = 1,6, 6,5$ Hz), 7,6 (dd, 1H, $J = 1,9, 6,3$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,9 (m, 8H), MS $(\text{M-H})^- = 305$.

Příklad 75

5'-(3-kyano-4-fluorfenyl)-spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

Roztok 0,63 g (3,1 mmol) 3-kyano-4-fluorbrombenzenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak byl přidán 1,0 g (4,7 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,0 g (9,4 mmol) acetátu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,10 g (10 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílých krystalů. t_f : 264-266 °C, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 8,3 (dd, 1H, $J = 2,4, 3,7$ Hz), 8,1-8,0 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H, $J = 1,9, 6,3$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,9 (m, 8H), MS $(M-H)^- = 305$.

Příklad 76

5'-(3-chlor-4-fluorfenyl)-spiro[cyklopentan-1,3'-[3]indol]-
2' (1'H)-on

Roztok 0,4 ml (0,66 g, 3,1 mmol) 3-chlor-4-fluorbrombenzenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak byl přidán 1,0 g (4,7 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 1,0 g (9,4 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody.

Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,65 g (66 %) sloučeniny uvedené v názvu jako světle žluté pevné látky. t_t : 202-204 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H, $J = 2,3, 4,9$ Hz), 7,7-7,6 (m, 1H), 7,6 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 2,0-1,9 (m, 8H), MS $(\text{M-H})^- = 314$.

Příklad 77

5'-(3-kyanofenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on

Roztok 0,5 g (2,6 mmol) 3-brombenzonitrilu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykol-dimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,9 g (3,9 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 0,8 g (7,8 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,30 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky. t_t : 217-219 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,8 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,6 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H, $J = 1,8, 6,3$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,9 (m, 8H), MS $(\text{M-H})^- = 287$.

Příklad 78

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiofenkarbonitril

Roztok 0,5 g (2,6 mmol) 2-brom-5-kyanothiofenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykol-dimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,9 g (3,9 mmol) spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 0,8 g (7,8 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,3 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky. t_b : 248 °C, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,3 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,6 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H, $J = 1,7, 6,4$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,8 (m, 8H), MS $(M-H)^- = 293$.

Příklad 79

5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)furan-2-karbonitril

Roztok 0,5 g (2,6 mmol) 5-kyano-2-bromfuranu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykol-dimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,9 g (3,9 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 0,8 g (7,8 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody.

Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,35 g (49 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky. t_t : 193-194 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,7 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 7,6 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,6$ Hz), 7,1 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,8 (m, 8H), MS $(\text{M-H})^- = 277$.

Příklad 80

5'-(3-kyano-5-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-
2' (1'H)-on

Roztok 0,5 g (2,6 mmol) 3-kyano-5-fluorbrombenzenu a 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) ve 20 ml ethylenglykol-dimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,9 g (3,9 mmol) (spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2' (1'H)-on-5-yl)boronové kyseliny a 0,8 g (7,8 mmol) uhličitanu sodného v 5 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, a pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do 2N NaOH a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs EtOAc a hexanu) za vzniku 0,35 g (44 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílých jehliček. t_t : 235-237 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (dt, 1H, $J = 1,7, 2,0, 7,0$ Hz), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,6 (dd, 1H, $J = 1,8, 6,4$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,0-1,9 (m, 8H), MS (EI) $\text{M}^+ @ m/z$ 306.

Příklad 81

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]5'-yl)fenylacetonitril

Připraven z 3-bromfenylacetonitrilu a 2'-oxo-2',3-dihydro-spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny podle postupu z příkladu 18 za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako bílého prášku, tt. 190-193°C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 1,39$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J = 6,87$ Hz), 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 8,05$), 4,10 (s, 2H), 2,04-1,50 (m, 10H), MS m/z 316 (M^+). Anal. výpočet pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 78,82, H, 6,42, N, 8,75. Změřeno: C, 78,73, H, 6,44, N, 8,52.

Příklad 82

3-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-fluorbenzonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 640 mg (3,1 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 423 mg (21,2 mmol) 5-brom-3-kyanofluorbenzenu za vzniku 261 mg (0,93 mmol, 44 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky: tt. 231,2-232,3 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,32 (s, 6H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), MS (EI) m/z 280 (M) $^+$.

Příklad 83

3,3-dimethyl-5-(5-nitrothiofen-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-on

Přípraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 384 mg (1,9 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 300 mg (1,4 mmol) 2-brom-5-nitrothiofenu za vzniku 270 mg (0,9 mmol, 65 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutohnědé pevné látky: tt. 223-225 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,5 (s, 6H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,44 d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), MS (EI) m/z 288 (M) $^+$.

Příklad 84

terc-butylester 2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrol-1-karboxylové kyseliny

Přípraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 1,24 g (5,2 mmol) 5'-brom-3,3-dimethyl-[1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-onu a 1,5 g (5,93 mmol) N-BOC-pyrol-2-boronové kyseliny za vzniku 506 mg (1,5 mmol, 30 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt. 168,4-170,2 °C, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 6H), 1,28 (s, 9H), 6,1 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 6,2 (dd, J = 3,2, 3,2 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,1 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), MS (APCI) m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 85

2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitropyrol

K roztoku 0,90 g (2,8 mmol) terc-butylesteru 2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrol-1-karboxylové kyseliny v 40 ml bezvodého acetonitrilu v -15 °C bylo přidáno 0,49 g (2,9 mmol) dusičnanu stříbrného, pak následovalo 0,21

ml (2,95 mmol) acetylchloridu. Reakce byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti a míchána 16 hodin. K reakční směsi bylo přidáno 250 ml dichlormethanu, směs byla filtrována přes celit a promyta vodou, saturovaným hydrouhličitánem sodným, vodou, a pak solankou, usušena nad sulfátem hořečnatým, filtrována a koncentrována ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (směs ethylacetátu a hexanu 2:3) poskytla terc-butylester 2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitropyrol-1-karboxylové kyseliny jako žlutou pevnou látku: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,43 (s, 6H), 1,48 (s, 9H), 6,3 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,0 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,4 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 8,2 (s, 1H).

Terc-butylester 2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitropyrol-1-karboxylové kyseliny, byl vložen do baňky s kulatým dnem o objemu 50 ml v dusíkové atmosféře. Byl udržován prudký tok dusíku, když byla baňka vložena do olejové lázně a zahřívána na 160 °C. Po 10 minutách v této teplotě byla baňka odstraněna z olejové lázně a ponechána vychladnout. Černý zbytek byl promyt ve větší baňce acetonem a adsorbován na malé množství florisilu. Purifikace velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (směs EtOAc a hexanu 1:2) poskytla 76 mg (15 %) sloučeniny uvedené v názvu, která byla triturována ze směsi etheru a hexanu za vzniku zelenožluté pevné látky, $t_{\text{t}} 293,9\text{--}294,2$ °C (rozkl.). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,3 (s, 6H), 6,77 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 13,12 (s, 1H), MS (ESI) m/z 270 (M-H) $^-$.

Příklad 86

5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-thiofen-2-karbonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 570 mg (2,8 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 350 mg (1,9 mmol) 5-brom-thiofen-2-karbonitrilu za vzniku 299 mg (1,1 mmol, 60 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt. 255-256 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,46 (s, 6H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), MS (EI) m/z 268 (M) $^+$.

Příklad 87

3-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-fluorbenzonitril

Připraven podle postupu z příkladu 18 s použitím 300 mg (1,5 mmol) (2'-oxo-[2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny a 240 mg (1,2 mmol) 4-brom-2-fluorbenzonitrilu za vzniku 185 mg (0,66 mmol, 55 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt. 270-272 °C, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (s, 6H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,5, 7,5$, 1H), 10,56 (s, 1H), MS (ESI) m/z 279 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Příklad 88

Farmakologie

Biologická aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu byl vyhodnocena v testech *in vitro* a *in vivo* popsanych níže. Účinnost *in vitro* leží v rozmezí 0,01 nM až 10 000 nM a účinnost *in vivo* leží v rozmezí 1 µg/kg až 100 mg/kg.

A. *In vitro* biologie

Biologie *in-vitro* byla vyšetřována (1) kompetitivní vazbou radioligandu: s použitím A-formy humánního receptoru pro progesteron s progesteronem jako radioligandem, (2) testem ko-transfekce (společné transfekce), který poskytuje funkční aktivitu vyjádřenou jako hodnoty agonisty EC₅₀ a antagonisty IC₅₀, (3) proliferace T47D buněk, což je dále funkční test, který také poskytuje data o agonistech a antagonistech a (4) test T47D buněk s alkalickou fosfatázou, který je dále funkční test, který také poskytuje data agonistech a antagonistech.

1. Test vazby hPR - Tento test byl prováděn podle autorů: Pathirana, C., Stein, R.B., Berger, T.S., Fenical, W., Ianiro, T., Mats, D.E., Torres, A., Glodman, M.E., Nonteroidal human progesterone receptors modulators from the marine alga cymoplia barbata, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 41, 733-738, 1992.

2. PRE-luciferázový test v buňkách CV-1

Cílem tohoto testu je zjištění progestační nebo antiprogestační účinnosti sloučenin, test je založen na účinku sloučenin na PRE-luciferázou reportérovou aktivitu CV-1 buněk co-transfekovaných s plazmidy s humánním PR a PRE-luciferázou. Materiál a metody v testu použité jsou uvedeny dále.

a. Média: růstové médium: DMEM (BioWhittaker) obsahující 10% (v/v) fetální bovinní sérum (inaktivované teplem), 0,1 mM MEM neesenciální aminokyseliny, 100 U/ml penicilin, 100 mg/ml streptomycin a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL). Experimentální médium: DMEM (BioWhittaker), bez fenolové červeně, obsahující 10% (v/v) fetální bovinní sérum ošetřené přes aktivní uhlí (inaktivované teplem), 0,1 mM MEM neesenciální aminokyseliny, 100 U/ml penicilin, 100 mg/ml streptomycin a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

b. Buněčná kultura, transfekce, ošetření a luciferázový test

Zásobní roztok CV-1 buněk je udržován v růstovém médiu. Ko-transfekce je prováděna s použitím $1,2 \times 10^7$ buněk, 5 mg pLEM plazmidu s hPR-B vloženým do míst SphI a BamHI, 10 mg pGL3 plazmidu s dvěma PRE v protisměru od luciferázové sekvence a 50 mg sonikované DNA telecího thymu jako DNA nosič ve 250 ml.

Elektroporace byla prováděna při 260 V a 1 000 mF v přístroji Biorad Gen Pulser II. Po elektroporaci byly buňky resuspendovány v růstovém médiu a naneseny na 96 jamkovou destičku v množství 40 000 buněk/jamku v 200 μ l. Po inkubaci přes noc bylo médium zaměněno na experimentální médium. Buňky poté byly podrobeny působení referenčních nebo testovaných sloučenin v experimentálním médiu. Antiprogestační aktivity sloučenin byla testována v přítomnosti 3 nM progesteronu. 24 hodinách po ošetření bylo médium odstraněno, buňky byly třikrát promyty D-PBS (GIBCO, BRL). Do každé jamky bylo přidáno 50 μ l pufru pro lýzi buněk (Promega, Madison, WI) a destičky byly třepány po dobu 15 minutách na třepáče mikrotitračních destiček (Lab Line Instrument, Inc.). Luciferázová aktivita byla měřena s použitím luciferázové reagentie od firmy Promega.

c. Analýza výsledků:

Každé ošetření spočívalo v alespoň 4 opakováních. Logaritmicky transformovaná data byla použita pro analýzu rozptylu a vytvoření nelineární křivky závislosti reakce na dávce jak pro agonistu tak pro antagonistu. Huberovy váhy byly užity k potlačení vlivu extrémních hodnot. Hodnoty EC_{50} nebo IC_{50} byly vypočteny z transformovaných hodnot. Byl použit JMP software (SAS Institute, Inc.) jak pro jednofaktorovou analýzu rozptylu, tak pro analýzy nelineární reakce.

d. Referenční sloučeniny:

Progesteron a trimegeston byly referenční progestiny a RU486 byl referenční antiprogestin. Všechny referenční sloučeniny byly použity pro stanovení křivek závislosti reakce na dávce v plném rozsahu a byly vypočteny hodnoty EC_{50} nebo IC_{50} .

Tabulka 1

Zjištěné EC_{50} , standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro referenční progestiny ze tří jednotlivých studií

Sloučenina	Pokus	EC_{50}	SE	95% CI	
		(nM)		spodní	horní
Progesteron	1	0,616	0,026	0,509	0,746
	2	0,402	0,019	0,323	0,501
	3	0,486	0,028	0,371	0,637
Trimegeston	1	0,0075	0,0002	0,0066	0,0085
	2	0,0081	0,0003	0,0070	0,0094
	3	0,0067	0,0003	0,0055	0,0082

Tabulka 2

Zjištěné IC_{50} , standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro referenční progestiny ze tří jednotlivých studií

Sloučenina	Pokus	IC_{50}		95% CI	
		(nM)	SE	spodní	horní
RU486	1	0,028	0,002	0,019	0,042
	2	0,037	0,002	0,029	0,048
	3	0,019	0,001	0,013	0,027

Progestační aktivita: sloučeniny, které významně ($p < 0,05$) zvyšují PRE-luciferázovou aktivitu ve srovnání s vehikulem ošetřenou kontrolou, jsou považovány za aktivní.

Antiprogestační aktivita: sloučeniny, které významně ($p < 0,05$) snižují PRE-luciferázovou aktivitu indukovanou 3 nM progesteronem.

EC_{50} : koncentrace sloučeniny, která dává polovinu maximálního zvýšení PRE-luciferázové aktivity (standard-nM) s SE.

IC_{50} : koncentrace sloučeniny, která dává polovinu maximálního snížení PRE-luciferázové aktivity indukované 3 nM progesteronem (standard-nM) s SE.

3. Test proliferace T47D buněk

Cílem tohoto testu je zjištění progestační a antiprogestační účinnosti při použití buněčného proliferačního testu T47D buněk. Měří se účinek sloučeniny na syntézu DNA v buňkách T47D. Materiál a metody v testu použité jsou uvedeny dále.

a. Růstové médium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL) obsahující 10% (v/v) fetální bovinní sérum (které nebylo inaktivované teplem), 100 U/ml penicilin, 100 mg/ml streptomycin a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

b. Ošetřovací médium: minimální základní médium - Minimum Essential Medium (MEM) (kat. č. 51200-038 GIBCO, BRL) bez fenolové červeni, obsahující 0,5% fetální bovinní sérum ošetřené přes aktivní uhlí, 100 U/ml penicilin, 200 mg/ml streptomycin a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

c. Buněčná kultura

Zásobní roztok T47 D buněk je udržován v růstovém médium. Pro test inkorporace BrdU byly buňky nanесeny na 96 jamkové destičky (Falcon, Becton Dickinson Labware) v množství 10 000 buněk/jamku v růstovém médiu. Po inkubaci přes noc bylo médium zaměněno na ošetřovací médium a buňky byly pěstovány dalších 24 hodinách před ošetřením. Zásobní roztoky sloučenin byly rozpuštěny v příslušném vehikulu (100% ethanol nebo 50% ethanol/50% DMSO), pak naředěny v ošetřovacím médiu a přidány k buňkám. Referenční sloučeniny progestinu a antiprogestinu byly použity pro křivky závislosti reakce na plné dávce. Konečná koncentrace vehikula byla 0,1%. V kontrolních jamkách dostaly buňky pouze vehikulum. Antiprogestiny byly testovány v přítomnosti 0,03 nM trimegestonu, referenčního progestinového agonisty. 24 hodinách po ošetření bylo médium odstraněno a buňky byly značeny s 10 mM BrdU (Amersham Life Science, Arlington Heights, IL) v ošetřovacím médiu po dobu 4 hodin.

d. Test proliferace buněk

Na konci značení BrdU bylo médium odstraněno a BrdU inkorporace byla měřena s použitím soupravy ELISA pro měření buněčné proliferace (kat. č. RPN 250, Amersham Life Science)

podle instrukcí výrobce. Stručně, buňky byly fixovány v ethanolu obsahujícím fixativ po dobu 30 minut, pak následovala inkubace v blokovacím pufru po dobu 30 minut, aby se snížilo pozadí. Do jamek byla přidána protilátka anti-BrdU značená peroxidázou a inkubována po dobu 60 minut. Buňky byly třikrát promyty PBS a inkubovány se substrátem, 3,3',5,5'-tetramethylbenzidinem (TMB), po dobu 10-20 minutách v závislosti na účinnosti testované sloučeniny. Pak bylo do každé jamky přidáno 25 μ l 1M kyseliny sírové k zastavení barevné reakce a byla odečítána optická denzita v přístroji na odečítání destiček ve 450 nm během 5 minut.

e. Analýza výsledků:

Data transformovaná na druhou odmocninu byla použita pro analýzu rozptylu a vytvoření nelineární křivky závislosti reakce na dávce jak pro agonistu, tak pro antagonistu. Huberovy váhy byly užity k potlačení vlivu extrémních hodnot. Hodnoty EC_{50} nebo IC_{50} byly vypočteny z transformovaných hodnot. Byl použit JMP software (SAS Institute, Inc.) jak pro jednofaktorovou analýzu rozptylu, tak pro analýzy nelineární reakce ve studiích s jednou dávkou i ve studiích závislosti reakce na dávce.

f. Referenční sloučeniny:

Trimegeston a medroxyprogesteronacetát (MPA) byly referenční progestiny a RU486 byl referenční antiprogestin. Všechny referenční sloučeniny byly použity pro stanovení křivek závislosti reakce na dávce v plném rozsahu a byly vypočteny hodnoty EC_{50} nebo IC_{50} .

Tabulka 3

Zjištěné EC_{50} , standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro jednotlivé studie

Sloučenina	Pokus	EC_{50}	SE	95% CI	
		(nM)		spodní	horní
Trimegeston	1	0,017	0,003	0,007	0,040
	2	0,014	0,001	0,011	0,017
	3	0,019	0,001	0,016	0,024
MPA	1	0,019	0,001	0,013	0,027
	2	0,017	0,001	0,011	0,024

Tabulka 4

Zjištěné IC_{50} , standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro antiprogesterin, RU486

Sloučenina	Pokus	IC_{50}	SE	95% CI	
		(nM)		spodní	horní
RU486	1	0,011	0,001	0,008	0,014
	2	0,016	0,001	0,014	0,020
	3	0,018	0,001	0,014	0,022

EC_{50} : koncentrace sloučeniny, která dává polovinu maximálního zvýšení při BrdU inkorporaci s SE,

IC_{50} : koncentrace sloučeniny, která dává polovinu maximálního snížení při BrdU inkorporaci s SE indukované 0,1 trimegestonem

4. Test alkalické fosfatázy v T47D buňkách

Účelem tohoto testu je identifikovat progestiny nebo antiprogestiny zjišťováním účinku sloučeniny na aktivitu alkalické fosfatázy v T47D buňkách. Materiál a metody v testu použité jsou uvedeny dále.

a. Kultivační médium: DMEM:F12 (1:1) (GIBCO, BRL) obsahující 5% (v/v) fetální bovinní sérum ošetřené přes aktivní uhlí (které nebylo inaktivované teplem), 100 U/ml penicilin, 100 µg/ml streptomycin a 2 mM GlutaMax (GIBCO, BRL).

b. Testovací pufr pro alkalickou fosfatázu:

I. 0,1 M Tris-HCl, pH 9,8, obsahující 0,2% Triton X-100

II. 0,1 M Tris-HCl, pH 9,8, obsahující 4 mM p-nitrofenylfosfát (Sigma).

c. Buněčná kultura a ošetření:

Zmražené T47D buňky byly rozmrazeny ve vodní lázni ve 37°C a naředěny na 280 000 buněk/ml v kultivačním médiu. Do každé jamky 96 jamkových destiček (Falcon, Becton Dickinson Labware) bylo přidáno 180 µl naředěné buněčné suspenze. Pak bylo do každé jamky přidáno 20 µl referenční nebo testované sloučeniny naředěné v kultivačním médiu. Při testování pro progestinové antagonistické aktivity byly přidány referenční antiprogestiny nebo testované sloučeniny v přítomnosti 1 nM progesteronu. Buňky byly inkubovány ve 37°C v 5% CO₂/zvlhčované atmosféře po dobu 24 hodin.

d. Enzymový test alkalické fosfatázy:

Na konci ošetření bylo médium odstraněno z destičky a do každé jamky bylo přidáno 50 µl testovacího pufru I. Destičky byly třepány na třepačce pro mikrotitrační destičky po dobu 15

minut, a poté bylo přidáno 150 μ l testovacího pufru II do každé jamky. Optická denzita byla měřena v intervalech 5 minutách po dobu 30 minutách v testované vlnové délce 405 nm.

e. Analýza výsledků: Analýza dat závislosti reakce na dávce

Pro referenční a testované sloučeniny byly vytvořeny křivky závislosti reakce na dávce pro dávku (osa X) oproti rychlosti enzymové reakce (sklon) (osa Y). Data transformovaná na druhou odmocninu byla použita pro analýzu rozptylu a vytvoření nelineární křivky závislosti reakce na dávce jak pro agonistu, tak pro antagonistu. Huberovy váhy byly užity k potlačení vlivu extrémních hodnot. Hodnoty EC_{50} nebo IC_{50} byly vypočteny z transformovaných hodnot. Byl použit JMP software (SAS Institute, Inc.) jak pro jednofaktorovou analýzu rozptylu, tak pro analýzy nelineární reakce ve studiích s jednou dávkou i ve studiích závislosti reakce na dávce.

f. Referenční sloučeniny:

Progesteron a trimegeston byly referenční progestiny a RU486 byl referenční antiprogestin. Všechny referenční sloučeniny byly použity pro stanovení křivek závislosti reakce na dávce v plném rozsahu a byly vypočteny hodnoty EC_{50} nebo IC_{50} .

Tabulka 5

Zjištěné EC_{50} , standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro referenční progestiny ze tří jednotlivých studií

Sloučenina	Pokus	EC ₅₀		95% CI	
		(nM)	SE	spodní	horní
Progesteron	1	0,839	0,030	0,706	0,996
	2	0,639	0,006	0,611	0,669
	3	1,286	0,029	1,158	1,429
Trimegeston	1	0,084	0,002	0,076	0,091
	2	0,076	0,001	0,072	0,080
	3	0,160	0,004	0,141	0,181

Tabulka 6

Zjištěné IC₅₀, standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro referenční antiprogestin RU486 ze tří jednotlivých studií

Sloučenina	Pokus	IC ₅₀		95% CI	
		(nM)	SE	spodní	horní
RU486	1	0,103	0,002	0,092	0,115
	2	0,120	0,001	0,115	0,126
	3	0,094	0,007	0,066	0,134

B. In-vivo Biologie

Primárním in-vivo testem je model decidualizace (přeměna děložní sliznice na děložní sliznice těhotné samice) u laboratorního potkana, který může být použit pro zjišťování progestačního působení jak agonistů, tak antagonistů. Sekundárním in-vivo testem je model inhibice ovulace u laboratorního potkana, který je ve vývoji a protokol je tudíž nedostupný.

1. Test decidualizace u laboratorního potkana

Cílem tohoto postupu je vyhodnotit účinek progestinů a antiprogestinů na děložní decidualizaci laboratorního potkana a srovnat relativní účinnost různých testovaných sloučenin. Materiál a metody v testu použité jsou uvedeny dále.

a. Metody: Testované sloučeniny byly rozpuštěny ve 100% ethanolu a smíchány s kukuřičným olejem (vehikulum). Zásobní roztoky testovaných sloučenin v oleji (Mazola™) byly poté připraveny zahříváním (~80 °C) směsi, aby se odpařil ethanol. Testované sloučeniny pak byly naředěny 100% kukuřičným olejem nebo 10% ethanolem v kukuřičném oleji před ošetřením zvířat. Nebyl zjištěn žádný rozdíl deciduální reakce, když byla srovnána tato dvě vehikula.

b. Zvířat (RACUC protokol č. 5002)

Dospělé samice laboratorního potkana kmene Sprague-Dawley s provedenou ovariektomií (staré ~60 dnů a o hmotnosti 230 g) byly získány od firmy Taconic (Taconic Farms, NY) po chirurgickém výkonu. Ovariektomie byla prováděna alespoň 10 dnů před ošetřením, aby se snížila cirkulace pohlavních steroidů. Zvířat byla chována v cyklu 12 hodinách světlo/tma a byla jim podávána standardní potrava pro laboratorní potkany a voda ad libitum.

c. Ošetření

Laboratorní potkani byly zváženi a náhodně rozřazeni do skupin po 4 nebo 5 před ošetřením. Testované sloučeniny v 0,2 ml vehikula byly podávány subkutánní injekcí v týle nebo žaludeční sondou s použitím objemu 0,5 ml. Zvířata byla ošetřována jednou denně po dobu sedmi dnů. Pro testování antiprogestinů byly zvířatům podávány testované sloučeniny a dávka progesteronu způsobující EC₅₀ (5,6 mg/kg) během prvních

tří dnů ošetření. Po deciduální stimulaci pokračovalo podávání progesteronu zvířatům až do provedení nekropsie čtyři dny později.

d. Dávkování

Dávky byly připraveny na základě mg/kg průměrné tělesné hmotnosti skupiny. Ve všech studiích byla zahrnuta kontrolní skupina dostávající vehikulum. Určování křivek závislosti reakce na dávce bylo prováděno s použitím dávek s polovičním logaritmickým zvýšením (např. 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 mg/kg...).

e. Deciduální indukce

Přibližně 24 hodinách po třetí injekci byla indukována decidualizace v jednom děložním rohu poškrábáním antimesometriálního luminálního epitelu tupou jehlou kalibru 21 G. Kontralaterální roh nebyl poškrábán a sloužil jako nestimulovaná kontrola. Přibližně 24 hodinách po posledním ošetření byly laboratorní potkani utraceni CO₂ asfyxií a byla určena tělesná hmotnost. Dělohy byly odstraněny a zbaveny tuku. Decidualizovaný (D-roh) a kontrolní (C-roh) děložní roh byly zváženy odděleně.

f. Analýza výsledků:

Nárůst hmotnosti decidualizovaného děložního rohu byl vypočten poměrem D-roh/C-roh a pro maximalizaci normality a homogenity rozptylu byla použita logaritmická transformace. Huberův M-faktor byl použit k potlačení vlivu extrémních hodnot po transformaci jak pro vytvoření křivky závislosti reakce na dávce, tak pro jednofaktorovou analýzu rozptylu. Byl použit JMP software (SAS Institute, Inc.) jak pro jednofaktorovou analýzu rozptylu, tak pro analýzy nelineární reakce.

g. Referenční sloučeniny:

Všechny referenční sloučeniny byly použity pro stanovení křivek závislosti reakce na dávce v plném rozsahu a byly vypočteny hodnoty EC_{50} pro dané čerstvé hmotnosti dělohy.

Tabulka 7

Zjištěné EC_{50} , standardní chyba (SE) a 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro jednotlivé studie

Sloučenina	Pokus	EC_{50} (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
				spodní	horní
Progesteron	1	5,50	0,77	4,21	7,20
	2	6,21	1,12	4,41	8,76
3-Ketodesogestrel	1	0,11	0,02	0,07	0,16
	2	0,10	0,05	0,11	0,25
	3	0,06	0,03	0,03	0,14
Levonorgestrel	1	0,08	0,03	0,04	0,16
	2	0,12	0,02	0,09	0,17
	3	0,09	0,02	0,06	0,13
	4	0,09	0,02	0,06	0,14
MPA	1	0,42	0,03	0,29	0,60
	2	0,39	0,05	0,22	0,67
	3	0,39	0,04	0,25	0,61

Tabulka 8

Zjištěné průměrné EC_{50} , standardní chyba a 95% intervaly spolehlivosti pro křivky závislosti reakce na dávce 3 referenčních sloučenin

Sloučenina	EC ₅₀ (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
			spodní	horní
Progesteron	5,62	0,62	4,55	7,00
3-Ketodesogestrel	0,10	0,02	0,07	0,14
Levonorgestrel	0,10	0,01	0,08	0,12

Tabulka 9

Zjištěné IC₅₀, standardní chyba (SE) a 95% interval spolehlivosti (CI) pro antiprogesterin RU486

Sloučenina	Pokus	IC ₅₀ (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
				spodní	horní
RU486	1	0,21	0,07	0,05	0,96
	2	0,14	0,02	0,08	0,27

Koncentrace: koncentrace sloučeniny v testu (standard mg/kg tělesné hmotnosti).

Způsob podávání: způsob, jakým byla sloučenina podávána zvířatům.

Tělesná hmotnost: průměrná celková tělesná hmotnost zvířete (standard kg).

D-roh: čerstvá hmotnost decidualizovaného děložního rohu (standard mg).

C-roh: čerstvá hmotnost kontrolního děložního rohu (standard mg)

Deciduální reakce: $[(D-C)/C] \times 100\%$.

Progestační aktivita: sloučeniny, které významně ($p < 0,05$) indukují decidualizaci ve srovnání s vehikulem ošetřenou kontrolou, jsou považovány za aktivní.

Antiprogestační aktivita: sloučeniny, které významně ($p < 0,05$) snižují decidualizaci indukovanou progesteronem v EC_{50} .

EC_{50} pro děložní hmotnost: koncentrace sloučeniny, které dává polovinu maximálního zvýšení deciduální reakce (standard mg/kg).

IC_{50} pro děložní hmotnost: koncentrace sloučeniny, která dává polovinu maximálního snížení deciduální reakce indukované progesteronem v EC_{50} (standard mg/kg).

Data pro reprezentativní sloučeniny

Příklad č.	Ki/nM	CV-1 IC_{50} /nM	Decid. IC_{50} mg/kg
34	19	14	50% @ 10
35	22	19	50% @ 10
80			70% # 3
77			60% @ 3
44	123	20	50% @ 3
73			50% @ 3
36	4,8	9	50% @ 10
32	9	1	60% @ 10
47	18	7	50% @ 10

Příklad 89

4-1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-fluorbenzenacetonitril

Připraven z 4-brom-2-fluorfenylacetonitrilu a (2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny podle postupu z příkladu 18 za vzniku sloučeniny

uvedené v názvu jako bílé pevné látky, tt. 180-183 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6-7,7 (m, 4H), 6,9 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,1 (s, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 8H). MS (APCI (-)) m/z 333 (M-H) $^-$ Anal. výpočet pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 73,49, H, 5,87, N, 8,20. Změřeno: C, 73,55, H, 5,50, N, 7,36.

Příklad 90

5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Připraven z 4-brom-2-fluoranolu a (2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)boronové kyseliny podle postupu z příkladu 18 za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky, tt. 178-180 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 7,5 až 7,4 (m, 3H), 7,2 (t, 1H, $J = 8,9$ Hz), 6,9 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,9 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 8H), MS (APCI (-)) m/z 324 (M-H) $^-$, anal. výpočet pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: C, 73,83, H, 6,20, N, 4,30. Změřeno: C, 73,55, H, 6,23, N, 4,40.

Příklad 91

5-(3-chlorfenyl)spiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

5-bromspiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

K míchanému roztoku 1,0 g (6 mmol) spiro[cyklobutan-1,3'-[3H]indol]-2'(1H)-onu (J. Med. Chem. 1987, 824-9) v 10 ml ledové kyseliny octové bylo po kapkách přidáváno při teplotě místnosti 0,30 ml (6 mmol) roztoku bromu v 6 ml ledové kyseliny octové. Po míchání po dobu 10 minut bylo přidáno 0,47 g (6 mmol) bezvodého acetátu sodného a roztok byl koncentrován

ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v 50 ml ethyletheru a promyt postupně 50 ml vody, 50 ml vodným saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, 50 ml vody a 30 ml solanky. Organická vrstva byla usušena nad sulfátem hořečnatým, filtrována a koncentrována ve vakuu. Krystalizace z ethyletheru poskytla 1,1 g (73 %) produktu jako bílé chmýřovité pevné látky, t_f 235–7 °C, 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,15–2,41 (m, 6H), 6,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 2, 8,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 2 Hz), 10,36 (bs, 1H), MS (EI) m/z 251 (M^+), anal. výpočet pro $C_{11}H_{10}BrNO$: C, 52,41, H, 4,00, N, 5,56. Změřeno: C, 51,98, H, 4,24, N, 5,42.

K roztoku 0,6 g (2 mmol) 5-bromspiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu v 50 ml ethylenglykoldimethyletheru v dusíkové atmosféře bylo přidáno 140 mg (0,1 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0). K roztoku bylo přidáno postupně 0,48 g (3 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny a 0,76 g (5 mmol) uhličitanu draselného v 5 ml vody. Směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 3 hodin a ponechána vychladnout. Reakční směs byla nalita do 100 ml vody a extrahována ethylacetátem (3 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 50 ml solanky a usušeny nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován HPLC (Zorbax PRO, C18, 10 μ , 15A, 50 x 250 mm, 35% voda/65%AcCN, 254NM, teplota místnosti) za vzniku 200 mg (35 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílého prášku, t_f 199,5–201 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,21–2,28 (m, 2H), 2,40–2,45 (m, 4 H), 6,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,37 ('d', 1H), 7,44–7,52 (m, 2H), 7,65 (bd, 1H, J = 7,8 Hz), 7,76 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 10,35 (s, 1H). MS (EI) m/z 283 (M^+). Anal. výpočet pro $C_{17}H_{14}ClNO$: C, 71,96, H, 4,97, N, 4,94. Změřeno: C, 70,75, H, 5,07, N, 4,68.

Příklad 92

5-(3-chlorfenyl)spiro[cyklopropan-1,3-[3H]indol]1-2(1H)-on

K 1,2 g (5 mmol) 5-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydroindol-2-onu v 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu v $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo pomalu přidáno 3,93 ml (9,8 mmol) n-butyllithia (2,5M roztok v hexanu), pak následovalo 1,48 ml (9,8 mmol) N,N,N,N'-tetramethylethylendiaminu. Po 15 min bylo pomalu přidáno 1,27 ml (15 mmol) 1,2-dibromethanu a směs byla ponechána dosáhnout teploty místnosti. Po 5 dnech bylo přidáno 50 ml saturovaného vodného roztoku chloridu amonného a 50 ml ethylacetátu. Vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 x 25 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 25 ml 1N HCl a 25 ml solanky a usušeny nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován a koncentrován ve vakuu. Zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně (40% směs ethylacetátu a hexanu) se sloupcem silikagelu za vzniku 40 mg produktu jako bílých krystalů, $t_{\text{t}} 212\text{--}214\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,59–1,63 (m, 2H), 1,80–1,84 (m, 2H), 7,00–7,03 (m, 2H), 7,28–7,42 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,85 (bs, 1H). MS (EI) m/z 269 (M^+). Anal. výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: C, 71,25, H, 4,48, N, 5,19. Změřeno: C, 70,78, H, 4,88, N, 5,10.

Příklad 93

Terc-butylester 2-nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-5-yl)1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny

1-t-butoxykarbonylpyrol-2-boronová kyselina

K 25 g (0,15 mol, 1,0 ekv) 1-terc-butylpyrolkarboxylátu (Aldrich) v 250 ml bezvodého THF v $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo přidáno 82 ml (1,1 ekv) LDA (2M roztok v heptan/THF/ethylbenzen). Po míchání

po dobu 30 minut v $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo přidáno 85 ml (0,750 mol, 5,0 ekv) trimethylborátu. Po míchání v $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny byla lázeň se suchým ledem odstraněna a reakce byla přes noc ponechána dosáhnout teploty místnosti. K reakci bylo přidáno 200 ml 0,25N HCl a THF byl odstraněn ve vakuu. Vodná vrstva byla extrahována ethyletherem (3 x 300 ml). Spojené etherové vrstvy byly promyty vodou (2 x 200 ml), pak 200 ml solanky a usušeny nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován a koncentrován ve vakuu. Když produkt začal na rotační třepačce krystalizovat, byla baňka odstraněna a ponechána stát. Krystaly byly filtrovány a promyty ledově chladným ethyletherem za vzniku 14 g (44 %) produktu jako bílé pevné látky. Několik krystalizací filtrátu z chladného etheru poskytlo 4,5 g (14 %) produktu.

Terc-butylester 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,6 g (2,4 mmol) 5-bromospiro[cyklobutan-1,3[3H]indol]-2(1H)-onu (WAY-163202) v 50 ml ethylenglykol-dimethyletheru v dusíkové atmosféře bylo přidáno 140 mg (0,1 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0). K roztoku bylo přidáno postupně 0,65 g (3,1 mmol) 1-t-butoxykarbonylpyrol-2-boronové kyseliny a 0,75 g (5,4 mmol) uhličitanu draselného v 5 ml vody. Směs byla zahřívána na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 hodin a ponechána vychladnout. Reakční směs byla nalita do 100 ml vody a extrahována ethylacetátem (3 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 50 ml solanky a usušeny nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně za vzniku 0,7 g (86 %) produktu jako žlutohnědého prášku, $t_{\text{t}} 163\text{--}165\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,3 (s, 9H), 2,16–2,49 (m, 6H), 6,19 (dd, 1H, $J = 1,8, 3,2\text{ Hz}$), 6,24 (t, 1H, $J = 3,3\text{ Hz}$), 6,76 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,09 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,0\text{ Hz}$),

7,30 (dd, 1H, $J = 1,8, 3,3$), 7,48 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 10,24 (s, 1H). MS (APCI) m/z 339 ($M+H$)⁺. Anal. výpočet pro $C_{20}H_{22}N_2O_3$: C, 70,99, H, 6,55, N, 8,28. Změřeno: C, 69,51, H, 6,38, N, 7,69.

K roztoku 0,97 g (2,9 mmol) terc-butylesteru 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-5-yl)1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny v 50 ml acetonitrilu a 5 ml dichlormethanu v -20 °C bylo přidáno 0,51 g (3,0 mmol) dusičnanu stříbrného. Po 20 minutách bylo přidáno 0,20 ml (2,9 mmol) acetylchloridu ve 3 ml acetonitrilu a roztok byl ponechán dosáhnout teploty místnosti. Po 24 hodinách byla reakční směs naředěna 100 ml dichlormethanu a filtrována přes celit. Filtrát byl nalit do 100 ml vody a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta 50 ml solanky a usušena nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (40% směs ethylacetátu a hexanu) za vzniku 415 mg (37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku, t_b 265 °C (rozkl.). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,45 (s, 9 H), 2,17-2,48 (m, 6H), 6,60 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,1$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,70 ('d', 1H, $J = 1,8$ Hz), 10,50 (s, 1H). MS (ESI) m/z 382 ($M-H$)⁻. Anal. výpočet pro $C_{20}H_{21}N_3O_5$: C, 62,65, H, 5,52, N, 10,96. Změřeno: C, 62,58, H, 5,60, N, 10,91.

Příklad 94

Terc-butylester nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny

K roztoku 1,5 g (4,0 mmol) terc-butylesteru 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-

1-karboxylové kyseliny v 50 ml acetonitrilu a 5 ml dichlormethanu v $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo přidáno 0,76 g (4,5 mmol) dusičnanu stříbrného. Po 20 minutách bylo přidáno 0,30 ml (4,0 mmol) acetylchloridu ve 3 ml acetonitrilu a roztok byl ponechán dosáhnout teploty místnosti. Po 24 hodinách byla reakční směs naředěna 100 ml dichlormethanu a filtrována přes celit. Filtrát byl nalit do 100 ml vody a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta 50 ml solanky a usušena nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (40% směs ethylacetátu a hexanu) za vzniku 650 mg (41 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku, $t_{\text{t}} 150\text{--}153\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,42 (s, 9 H), 1,77–2,00 (m, 8 H), 6,55 (d, 1H, $J = 4,2\text{ Hz}$), 6,93 (d, 1H, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,33 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,0\text{ Hz}$), 7,37 ('d', 1H, $J = 1,7\text{ Hz}$), 7,43 (d, 1H, $J = 4,2\text{ Hz}$), 10,53 (s, 1H). MS ((-) APCI) m/z 396 (M-H) $^-$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 63,47, H, 5,83, N, 10,57. Změřeno: C, 62,95, H, 5,52, N, 10,32.

Příklad 95

5-(5-nitro-1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-
2(1H)-on

350 mg (0,91 mmol) terc-butylesteru 2-nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny bylo vloženo do baňky s kulatým dnem o objemu 25 ml uzavřené gumovou zátkou vybavenou přívodem dusíku a jehlou umožňující výtok plynu. Byl udržován prudký tok dusíku, když byla baňka vložena do olejové lázně a zahřívána na $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 20 minutách v této teplotě byla baňka odstraněna z olejové lázně a ponechána vychladnout. Zbytek byl

rozpuštěn v acetonu a byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně (40% směs ethylacetátu a hexanu) se sloupcem silikagelu. Další purifikace HPLC poskytla 100 mg (39 %) sloučeniny uvedené v názvu jako světle žlutého prášku, $t_{\text{t}} 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozkł.), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,18-2,48 (m, 6H), 6,77 (dd, 1H, $J = 2,4, 4,4$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 2,4, 4,3$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,1$ Hz), 8,23 ('d', 1H, $J = 1,8$ Hz), 10,41 (bs, 1H), 13,13 (s, 1H), MS (ESI) m/z 282 (M-H). Anal. výpočet pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63,60, H, 4,63, N, 14,83. Změřeno: C, 62,59, H, 4,58, N, 14,28.

Příklad 96

5-(5-nitro-1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

580 mg (1,5 mmol) terc-butylesteru 2-nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny bylo vloženo do baňky s kulatým dnem o objemu 25 ml uzavřené gumovou zátkou vybavenou přívodem dusíku a jehlou umožňující výtok plynu. Byl udržován prudký tok dusíku, když byla baňka vložena do olejové lázně a zahřívána na $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 20 minutách v této teplotě byla baňka odstraněna z olejové lázně a ponechána vychladnout. Zbytek byl rozpuštěn v acetonu a byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně (40% směs ethylacetátu a hexanu) se sloupcem silikagelu. Další purifikace HPLC poskytla 300 mg (67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku, $t_{\text{t}} 275\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozkł.). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,78-2,07 (m, 8 H), 6,77 (dd, 1H, $J = 2,4, 4,2$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 2,4, 4,2$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,2$ Hz), 7. 87 ('d', 1H, $J = 1,8$ Hz), 10,47 (bs, 1H), 13,12 (s,

1H). MS (ESI) m/z 296 (M-H)⁻. Anal. výpočet pro C₁₆H₁₅N₃O₃: C, 64,64, H, 5,09, N, 14,13: Změřeno: C, 63,82, H, 5,20, N, 13,73.

Příklad 97

Terc-butylester 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny

Roztok 2,0 g (7,5 mmol) 5'-bromspiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1H)-onu a 430 mg (0,3 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 50 ml ethylenglykoldimethyletheru byl míchán v dusíkové atmosféře po dobu 15 minut. K roztoku bylo postupně přidáno 2,1 g (9,7 mmol) 1-t-butoxykarbonylpyrol-2-boronové kyseliny a 2,4 g (17 mmol) uhličitanu draselného v 10 ml vody. Směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 3 hodin a ponechána vychladnout. Reakční směs byla nalita do 50 ml vody a extrahován ethylacetátem (3 x 50 ml). organické vrstvy byly spojeny, promyty 30 ml solanky a usušeny nad sulfátem hořečnatým. Roztok byl filtrován a koncentrován ve vakuu. Krystalizace z 20% směsi ethylacetátu a hexanu poskytla 2,2 g (83 %) produktu jako bílého prášku, t_f 179-180,5 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 1,75-1,98 (m, 8 H), 6,16 (dd, 1H, J = 1,8, 3,3 Hz), 6,22 ('t', 1H, J = 3,3, 3,3 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 1,8, 7,9 Hz), 7,14 ('d', 1H, J = 1,5 Hz), 7,28 (dd, J = 1,9, 3,3 Hz), 10,30 (s, 1H), MS (EI) m/z 352 (M⁺), anal. výpočet pro C₂₁H₂₄N₂O₃: C, 71,57, H, 6,86, N, 7,95. Změřeno: C, 71,08, H, 6,83, N, 7,74.

K roztoku 2,2 g (6,0 mmol) terc-butylesteru 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny (WAY-163755) v 25 ml bezvodého THF bylo v -78 °C přidáno 0,63 ml (7,0 mmol) chlorsulfonylisokyanátu. Po 90 minutách bylo přidáno 11 ml (140 mmol) dimethylformamidu

a reakce byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Reakční směs byla nalita do 50 ml vody a extrahována ethylacetátem (2 x 50 ml). Organické vrstvy byly spojeny, promyty 50 ml solanky, usušeny nad sulfátem hořečnatým, filtrovány a koncentrovány ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem (30% směs ethylacetátu a hexanu) poskytla 1,7 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílých krystalů, t_f 167-9 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,34 (s, 9H), 1,75-1,98 (m, 8 H), 6,39 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1. 8, 7,9 Hz), 7,28 ('t', 2H), 10,41 (s, 1H), MS (ESI) m/z 376 (M-H) $^-$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 70,01, H, 6,14, N, 11,13. Změřeno: C, 69,67, H, 6,38, N, 11,04.

Příklad 98

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-propyl-2-thiofenkarbonitril

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podobně jako v příkladu 69 z 1,17 g 5 mmol) 5-brom-4-n-propylthiofen-2-karbonitrilu, 1,24 g (5 mmol) (1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-boronové kyseliny, tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 2,75 g (21 mmol) uhličitanu draselného, 10 ml vody a 50 ml dimethoxyethanu, směs byla přes noc zahřívána k varu pod zpětným chladičem, za vzniku 0,7 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu: t_f 168-171 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52-7,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,33-7,29 (dd, 1H, J = 1,6 Hz), 7,00-6,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,62-2,57 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 11H), 0,88-0,84 (t, H), MS m/z (APCI(+)) 351 (M+H) $^+$. IR (KBr) 1620, 1700, 2200 cm^{-1} , anal. výpočet pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 70,2, H, 6,39, N, 7,79. Změřeno. C, 70,67, H, 6,34, N, 7,62.

Příklad 99

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3]indol]-5-yl)-n-butyl-2-thiofenkarbonitril

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena podobně jako v příkladu 69 z 1,24 g (5,1 mmol) 5-brom-4-n-butylthiofenkarbonitrilu¹, 1,24 g (5,05 mmol) (1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-boronové kyseliny, 0,25 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia, 2,75 g (21 mmol) uhličitanu draselného, 10 ml vody a 50 ml dimethoxyethanu, směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin za vzniku 1 g (54 %) sloučeniny uvedené v názvu, tt 130-132 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52-7,51 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,32-7,29 (dd, 1H, J = 1,5 Hz), 6,98-6,96 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,64-2,59 (t, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 11H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,86-0,82 (t, 3H), MS (APCI(+)) m/z 365 (M+H)⁺, IR (KBr) 1620, 1700, 2200 cm⁻¹, anal. výpočet pro C₂₂H₂₄N₂OS·1/4 H₂O. C, 71,61, H, 6,69, N, 7,59. Změřeno: C, 71,13, H, 6,61, N, 6,91.

Příklad 100

5-(3-chlorfenyl)-4-methylspiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

K roztoku 3,0 g (20,2 mmol) 4-methyl-2-oxindolu (Tett, 1966, 22, 10, 3337-43) ve 100 ml bezvodého THF v dusíkové atmosféře při teplotě -25 °C bylo přidáno 8,0 ml (51,0 mmol) N,N,N,N'-tetramethylethylendiaminu, pak následovalo po kapkách přidávání 5,1 ml (51,0 mmol) n-butyllithia (10,0M v hexanu). Po 30 minutách bylo přidáno 9,2 ml (61,0 mmol) roztoku 1,5-dijodpentanu ve 3 ml THF a reakční směs byla ponechána

ohřát se na teplotu místnosti a byla míchána po dobu 14 hodin. Reakční směs byla nalita do vody, extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty naředěnou HCl (pH 1), vodou (dvakrát), usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 1:4) za vzniku 3,2 g (15 mmol, 74 %) produktu jako žlutohnědé pevné látky: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2-1,45 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,85-1,95 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,05-2,35 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 6,72 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,6 (br s, 1H).

5-brom-4-methylspiro[cyklohexan-1,3[3H]indol]-2(1H)-on

Roztok 0,44 g (2,0 mmol) výše uvedeného oxindolu v 10 ml CHCl_3 a 0,28 g (3,4 mmol) acetátu sodného je ochlazen na 0 °C a podroben působení 0,11 ml (2,0 mmol) bromu ve 4 ml CHCl_3 . Po 30 minutách byla směs zahřáta na teplotu místnosti a míchána další hodinu. Reakční směs byla nalita do saturovaného roztoku hydrouhličitanu sodného a extrahována EtOAc (dvakrát), spojené organické vrstvy byly promyty vodou, saturovaným roztokem hydrouhličitanu sodného, vodou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány za vzniku špinavě bílé pevné látky, která byla purifikována chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 2:4) za vzniku 0,2 g (0,7 mmol, 35 %) produktu: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2-1,45 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,85-1,95 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,05-2,35 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,47 (br s, 1H).

5-(3-chlorfenyl)-4-methylspiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]2(1H)-on

Roztok 0,1 g (0,34 mmol) výše uvedeného 5-brom-4-methyl-oxindolu a 0,05 g (0,04 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 10 ml dimethoxyethanu byl míchán v dusíkové atmosféře po

dobu 20 minut. K této směsi pak bylo přidáno 0,065 g (0,41 mmol) 3-chlorfenylboronové kyseliny a 0,1 g (1,0 mmol) uhličitanu sodného ve 3 ml vody. Roztok byl přiveden k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, pak byl ochlazen na teplotu místnosti, nalit do vody a extrahován EtOAc (třikrát). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, solankou, usušeny (MgSO_4) a evaporovány. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (SiO_2 , směs ethylacetátu a hexanu 1:3) za vzniku 0,077 g (0,2 mmol, 70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žluté pevné látky: t_{t} 164-165 °C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25-1,4 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 3H), 1,78 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,9 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,1-2,35 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,1 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,88 (br s, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16,71 (q), 20,7, 25,5, 29,9 (t), 48,5 (s), 107,1, 127,0, 128,0, 129,4, 129,5, 130 (d), 132,2, 133,0, 134,0, 136,6, 140,1, 144, 182,6 (s), MS (EI) m/z 326, $(\text{M}+\text{H})^+$ w/1 Cl.

Příklad 101

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-3-nitropyrol-2-karbonitril

K roztoku 0,11 g (2,6 mmol) terc-butyl-2-kyano-5-(4,4-dimethyl-2-oxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-1H-pyrol-1-karboxylátu v 5 ml TFA při teplotě 0 °C bylo přidáno 49 mg (1,1 ekv, 2,86 mmol) dusičnanu stříbrného. Po 5 minutách byla reakce nalita na led, bylo přidáno 5 ml DCM a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována DCM (3 x 5 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, usušeny nad MgSO_4 a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem za eluce 40% směsí ethylacetátu a hexanu za vzniku 20 mg (21 %) 5-(1,2-

dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-3-nitro-pyrol-2-karbonitrilu jako bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) δ 1,4-1,9 (10H, m), 6,94 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,75$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 1,75$ Hz), 10,6 (s, 1H), 13,4 (s, 1H), m/z (ES) 335 (M-H) $^-$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, C, 64,3, H, 4,79, N, 16,7. Změřeno, C, 62,2, H, 5,20, N, 15,1.

Příklad 102

5-(2-nitro-1H-pyrol-3-yl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Podle postupu popsaného v J. Med. Chem. 1983, 26, s. 800, 2,0 g (20 mmol) anhydridu kyseliny jantarové a 4,03 g (20 mmol) spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu poskytlo 4-oxo-4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)butanovou kyselinu (100 %). ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,5-2,0 (m, 10H), 2,56 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 3,20 (t, 1H, 6 Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 12,1 (s, 1H). MS (EI) m/z 300 (M-H) $^-$.

Podle postupu popsaného v J. Org. Chem. 1984, s. 3840 5,64 g (18 mmol) 4-oxo-4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)butanové kyseliny a nitrát thallný poskytly 7,95 g (18 mmol) dimethyl-2-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)sukcinátu jako bílého prášku (71 %). ^1H NMR (d_6 DMSO, 300 MHz) δ 1,44-1,84 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H, $J = 4,97, 16,9$ Hz), 3,06 (dd, 1H, $J = 16,9, 10,5$ Hz), 3,5 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H, $J = 4,9, 10,5$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). MS (EI) m/z 346 (M+H) $^+$.

K roztoku 2,0 g (6,0 mmol) dimethyl-2-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3[3H]indol]-5-yl)sukcinátu ve 30 ml THF bylo přidáno 0,33 g (2,5 ekv, 15 mmol) LiBH_4 . Roztok byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny, ochlazen a zastaven pomocí opatrného přidání 1N HCl. Vodná vrstva byla extrahována DCM (3 x 10 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, usušeny nad MgSO_4 a purifikovány velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem za eluce 5% směsí MeOH a ethylacetátu za vzniku 78 g (47 %) 2-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)butan-1,4-diolu jako bílé pevné látky. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,53-1,60 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,93 (m, 7H), 2,69 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 4,35 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,55 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,03 (s, 1H), 10,2 (s, 1H). M/z (ES) 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. výpočet pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, C, 96,79, H, 7,69, N, 5,09. Změřeno, C, 70,02, H, 7,64, N, 5,02.

1,0 ml (4 ekv, 11 mmol) oxalylchloridu ve 40 ml DCM v -78°C byl podroben působení 1,62 ml DMSO (8 ekv, 22 mmol). Po 2 minutách byl přidán roztok 0,78 g (1 ekv, 2,9 mmol) 2-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-butan-1,4-diolu v 5 ml směsí DMSO:DCM (1:3), a o 15 minut později následovalo přidání 7,2 ml (18 ekv, 52 mmol) triethylaminu. Roztok byl odstraněn z chladičí lázně a ponechán dosáhnout teploty místnosti. Roztok byl filtrován přes celit, koncentrován ve vakuu a opět rozpuštěn v 10 ml MeOH. Byl přidán acetát amonný ve velkém nadbytku a roztok byl zahříván na 60°C po dobu 1 hodiny, a pak byl uložen do lednice po dobu 16 hodin. Roztok byl rozdělen mezi DCM a vodu. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována DCM (3 x 10 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, usušeny nad MgSO_4 a purifikovány velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem za eluce 60% směsí ethylacetátu a

hexanu za vzniku 0,12 g (19 %) 5-(1H-pyrol-3-yl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu jako bílé pevné látky. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,79-1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 6,37 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 10,17 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). M/z (ES) 253 ($M+H$) $^+$.

K roztoku 45 mg (0,17 mmol) 5-(1H-pyrol-3-yl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu v 5 ml směsi DCM:MeCN (1:1) v -40 °C bylo postupně přidáno 32 mg (1,1 ekv, 0,19 mmol) dusičnanu stříbrného a 0,01 ml (1,1 ekv, 0,19 mmol) roztoku acetylchloridu v 0,5 ml MeCN. Po 1 hodině chlazení byla lázeň odstraněna a reakce byla ponechána za míchání po dobu 16 hodin. Bylo přidáno 20 ml DCM a suspenze byla filtrována přes celit, postupně promyta saturevaným vodným NaHCO_3 a solankou, usušena nad MgSO_4 a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl purifikován velmi rychlou chromatografií na koloně se silikagelem za eluce 40% směsí ethylacetátu a hexanu za vzniku 20 mg (40 %) 5-(2-nitro-1H-pyrol-3-yl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-onu jako žlutého prášku. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,63-1,95 (m, 10H), 6,44 (t, 1H, $J = 2,69$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 2,9$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,7$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 9,39 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). M/z 310 ($M-H$) $^-$.

Příklad 103

5-(4-chlorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 1,9 g (7,8 mmol) CAT-817819 a 1,0 g (5,2 mmol) 4-bromchlorbenzenu podle metody z příkladu 18 za vzniku 0,68 g (42 %) produktu jako špinavě bílé pevné látky: tt. 226-229 °C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,41 (br s, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,49-7,46 (m, 3H), 6,93

(d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 8H), MS (EI) m/z 311/313 $[M]^+$, $C_{19}H_{18}ClON$ vyžaduje C, 73,19, H, 5,82, N, 4,49, změřeno C, 73,13, H, 5,68, N, 4,40.

Příklad 104

5-(2-chlorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 1,9 g (7,8 mmol) CAT-817819 a 1,0 g (5,2 mmol) 2-bromchlorbenzenu podle metody z příkladu 18 za vzniku 0,68 g (42 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt. 174-175 °C, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,43 (br s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H, $J = 8,0$ a 1,7 Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,92-1,79 (m, 2H) a 1,77-1,43 (M, 8H), MS (EI) m/z 311/313 $[M]^+$, anal. výpočet pro $C_{19}H_{18}ClON$: C, 73,19, H, 5,82, N, 4,49, změřeno C, 73,10, H, 5,86, N, 4,30.

Příklad 105

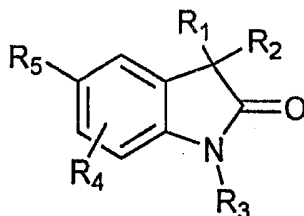
5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-furankarbonitril

Sloučenina uvedená v názvu byla připravena z 0,9 g (3,9 mmol) CAT-830083 a 0,5 g (2,6 mmol) 5-kyanofuran-karbonitrilu podle metody z příkladu 18 za vzniku 0,35, (49 %) sloučeniny uvedené v názvu jako špinavě bílé pevné látky: tt. 193-194 °C, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,55 (br s, 1H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,00-1,83 (m, 8H), MS (ESI(-)) m/z 277 $(M-H)^-$. Anal. výpočet pro $C_{17}H_{14}N_2O_2$: C, 73,73, H, 5,07, N, 10,07, změřeno C, 73,01, H, 4,98, N, 9,69.

Všechny publikace citované v tomto popisu byly zahrnuty do předkládané přihlášky formou odkazu. Zatímco vynález byl popsán s odkazy na konkrétní výhodná provedení, je jasné, že mohou být vytvořeny modifikace, a to bez odchýlení se od vynálezecké myšlenky. Tyto modifikace spadají do rozsahu vynálezu, definovaného připojenými patentovými nároky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce 1:



1

kde:

R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OH, skupina O(alkyl), skupina O(alkyl) substituovaná na alkylové skupině, skupina O(acetyl), arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkylarylová skupina, alkylheteroarylová skupina, 1-propynylová skupina a 3-propynylová skupina,

s podmínkou, že R_1 a R_2 nejsou oba H,

R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, skupina OH, skupina NH_2 , alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina, substituovaná alkynylová skupina a skupina COR^A ,

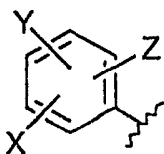
R^A je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů

uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_5 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří a), b), c) a d):

a) substituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X, Y a Z, jak je ukázáno níže:



kde:

X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina OH, skupina CN, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, S(O)alkylová skupina, S(O)₂-alkylová skupina, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO₂, perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 nebo 6 členy obsahující ve svém hlavním řetězci 1 až 3 heteroatomy, skupina COR^B, skupina OCOR^B a NR^COR^B,

R^B je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina

obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^C je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

Y a Z jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

b) heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci 1 nebo 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO_2 a skupina NR^6 a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina $NR^E COR^D$,

s podmínkou, že když R_5 je heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci jeden NR^6 heteroatom a je připojen v poloze 2 na uvedený kruh, není žádný CN substituent v poloze 5,

c) heterocyklický kruh s šesti členy mající ve svém hlavním řetězci 1 heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO_2 a skupina NR^6 a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina $NR^E COR^D$,

R^D je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina

obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

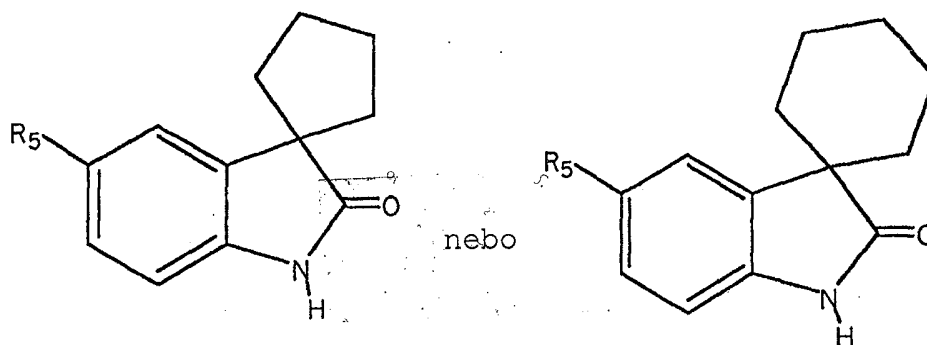
R^E je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^6 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a

d) indol-4-yllová skupina, indol-7-yllová skupina nebo benzo-2-thiofenová skupina, tato skupina je volitelně substituovaná 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nižší alkylová skupina, skupina CN, skupina NO₂, nižší alkoxy skupina a skupina CF₃,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

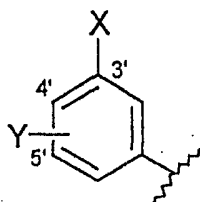
2. Sloučenina struktury:



kde:

R_5 je (i) nebo (ii):

(i) substituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X a Y, jak je ukázáno níže:

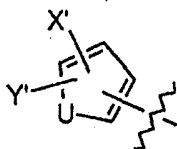


kde:

X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO₂, perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 členy obsahující ve svém hlavním řetězci 1 až 3 heteroatomy a thioalkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a

Y je v poloze 4' nebo 5' a je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo

(ii) kruh s pěti členy struktury:



kde:

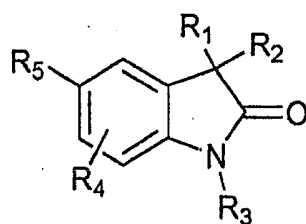
U je O, S nebo skupina NR⁶,

R⁶ je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo CO₂-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

X' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že když X' je CN, U není NR⁶,

Y' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, F, skupina CN, skupina NO₂ a alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina vzorce 1:



1

kde:

R_1 a R_2 jsou spojeny a vytvářejí kruh obsahující jednu z následujících skupin: skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

n je celé číslo 0 až 5,

m je celé číslo 1 až 4,

p je celé číslo 1 až 4,

R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina, substituovaná alkynylová skupina a skupina COR^A ,

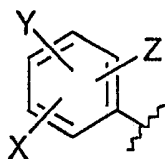
R^A je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_5 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří a), b), c) a d):

a) substituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X, Y a Z, jak je ukázáno níže:



kde:

X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina OH, skupina CN, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, S(O)alkylová skupina, S(O)₂-alkylová skupina, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO₂, perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 nebo 6 členy obsahující ve svém hlavním řetězci 1 až 3 heteroatomy, skupina COR^B, skupina OCOR^B a skupina NR^CCOR^B,

R^B je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^C je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

Y a Z jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

b) heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci 1, 2 nebo 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO_2 a skupina NR^6 a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina $NR^E COR^D$,

s podmínkou, že když R_5 je heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci jeden NR^6 heteroatom a je připojen v poloze 2 na uvedený kruh, není žádný CN substituent v poloze 5,

c) heterocyklický kruh s šesti členy mající ve svém hlavním řetězci 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO_2 a skupina NR^6 a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina $NR^E COR^D$,

R^D je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina

obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^E je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

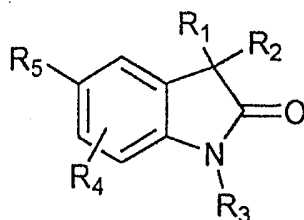
R_6 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a

d) indol-4-yllová skupina, indol-7-yllová skupina nebo benzo-2-thiofenová skupina, tato skupina je volitelně substituovaná 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nižší alkylová skupina, skupina CN, skupina NO₂, nižší alkoxy skupina a skupina CF₃,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina vybraná ze skupiny, kterou tvoří 5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-on, 5-(3-chlorfenyl)-1,3-dihydroindol-2-on a 5'-(pyrimidin-5-yl)-spiro[cyklohexan]-1,3'-[3H]indol]-2'(1H)-on a terc-butylester 2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrol-1-karboxylové kyseliny nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Způsob indukce antikoncepce u savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání savci, který to potřebuje, farmaceuticky účinné množství sloučeniny struktury:



kde:

R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OH, skupina O(alkyl), skupina O(alkyl) substituovaná na alkylové skupině, skupina O(acetyl), arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkylarylová skupina, alkylheteroarylová skupina, 1-propynylová skupina a 3-propynylová skupina,

nebo R_1 a R_2 jsou spojeny a vytvářejí kruh obsahující jednu z následujících skupin: skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$

n je celé číslo 0 až 5,

m je celé číslo 1 až 4,

p je celé číslo 1 až 4,

R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina, substituovaná alkynylová skupina a skupina COR^A ,

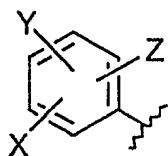
R^A je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_5 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří a), b) a c):

a) substituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X, Y a Z, jak je ukázáno níže:



kde:

X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina OH, skupina CN, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, S(O)alkylová skupina, S(O)₂-alkylová skupina, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO₂, perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 nebo 6 členy obsahující ve svém hlavním řetězci 1 až 3 heteroatomy, skupina COR^B, skupina OCOR^B a skupina NR^CCOR^B,

R^B je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^C je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

Y a Z jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

b) heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci 1, 2 nebo 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO₂ a skupina NR⁶ a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina NR^ECOR^D,

c) heterocyklický kruh s šesti členy mající ve svém hlavním řetězci 1 nebo 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO₂ a skupina NR⁶ a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina NR^ECOR^D,

s podmínkou, že když R₅ je heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci jeden NR⁶ heteroatom a je připojen v poloze 2 na uvedený kruh, není žádný CN substituent v poloze 5,

R^D je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina

obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

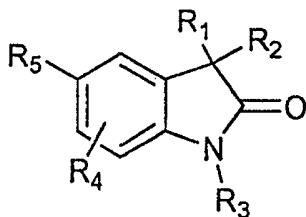
R^E je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^6 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a

d) indol-4-yllová skupina, indol-7-yllová skupina nebo benzo-2-thiofenová skupina, tato skupina je volitelně substituovaná 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nižší alkylová skupina, skupina CN, skupina NO₂, nižší alkoxyskupina a skupina CF₃,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

6. Způsob léčení nebo prevence benigního nebo maligního neoplastického onemocnění v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání savci, který to potřebuje, farmaceuticky účinné množství sloučeniny struktury:



1

kde:

R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OH, skupina O(alkyl), skupina O(alkyl) substituovaná na alkylové skupině, skupina O(acetyl), arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkylarylová skupina,

alkylheteroarylová skupina, 1-propynylová skupina a 3-propynylová skupina,

nebo R_1 a R_2 jsou spojeny a vytvářejí kruh obsahující jednu z následujících skupin: skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$, skupina $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$

n je celé číslo 0 až 5,

m je celé číslo 1 až 4,

p je celé číslo 1 až 4,

s podmínkou, že R_1 a R_2 nejsou oba H,

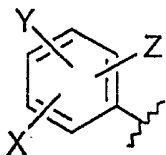
R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, skupina OH, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina, substituovaná alkynylová skupina a skupina COR^A ,

R^A je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NH_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_5 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří a), b) a c):

a) substituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X, Y a Z, jak je ukázáno níže:



kde:

X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina OH, skupina CN, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, S(O)alkylová skupina, S(O)₂-alkylová skupina, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO₂, perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 nebo 6 členy obsahující ve svém hlavním řetězci 1 až 3 heteroatomy, skupina COR^B, skupina OCOR^B a skupina NR^CCOR^B,

R^B je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R^C je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

Y a Z jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkoxy skupina obsahující 1 až

3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

b) heterocyklický kruh s pěti nebo šesti členy mající ve svém hlavním řetězci 1, 2 nebo 3 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří O, S, skupina SO, skupina SO₂ a skupina NR⁶ a obsahující jeden nebo dva nezávislé substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO₂, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina COR^D a skupina NR^ECOR^D,

s podmínkou, že když R₅ je heterocyklický kruh s pěti členy mající ve svém hlavním řetězci jeden NR⁶ heteroatom a je připojen v poloze 2 na uvedený kruh, není žádný CN substituent v poloze 5,

R^D je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná aminoalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

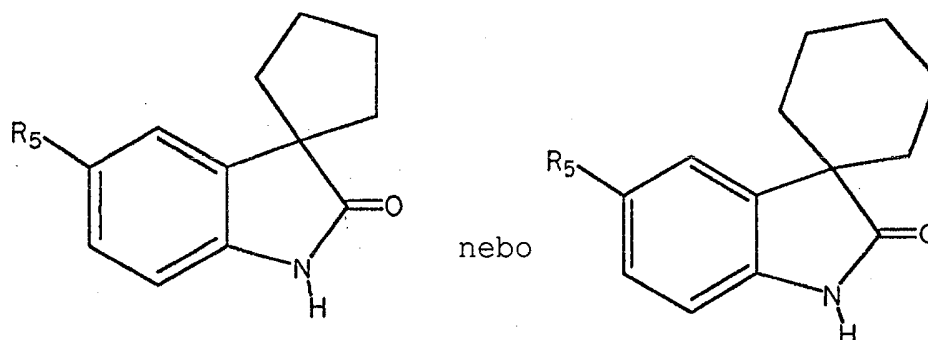
R^E je H, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R⁶ je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a

c) indol-4-yllová skupina, indol-7-yllová skupina nebo benzo-2-thiofenová skupina, tato skupina je volitelně substituovaná 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, nižší alkylová skupina, skupina CN, skupina NO₂, nižší alkoxy skupina a skupina CF₃,

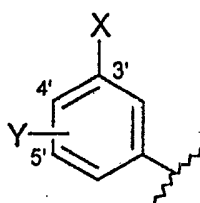
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 2 nebo 3 struktury:



kde:

R_5 je substituovaný benzenový kruh obsahující substituenty X a Y, jak je ukázáno níže:

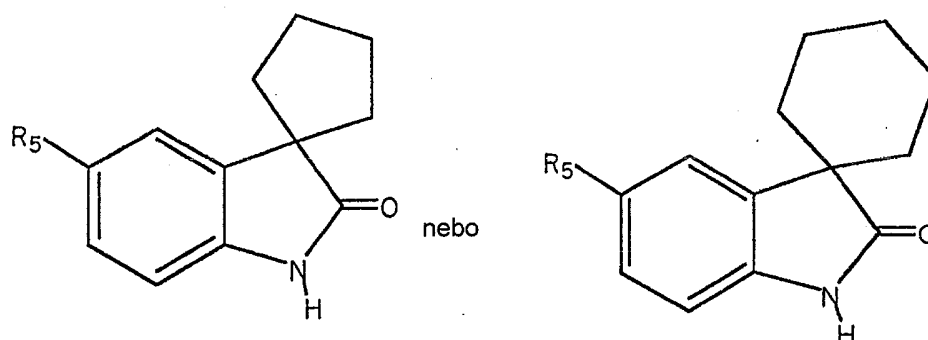


kde:

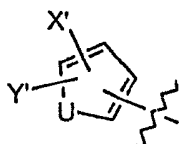
X je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupina NO_2 , perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, heterocyklický kruh s 5 členy obsahující ve svém hlavním řetězci 1 až 3 heteroatomy a thioalkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a

Y je v poloze 4' nebo 5' a je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a thioalkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 2 nebo 3 struktury:



kde R_5 je kruh s pěti členy struktury:



kde:

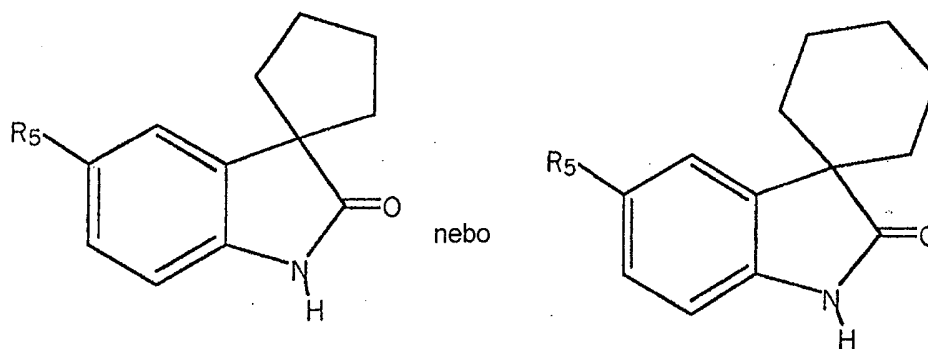
U je O, S nebo skupina NR^6 ,

R^6 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

X' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří halogen, skupina CN, skupina NO_2 , alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a alkoxy skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, s podmínkou, že když X' je CN, U není NR^6 ,

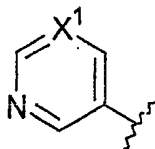
Y' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří H, F, skupina CN, skupina NO_2 a alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

9. Sloučenina podle nároku 3 struktury:



kde:

R₅ je kruh s šesti členy struktury:



kde:

X¹ je N nebo skupina CX²,

X² je halogen, skupina CN nebo skupina NO₂.

10. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny:

3-methyl-5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-methoxyfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-chlorfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 3,3-dimethyl-5-(3-nitrofenyl)-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-chlorfenyl)-3-ethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-chlorfenyl)-3,3-diethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-chlorfenyl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-chlorfenyl)-3-methoxy-3-prop-1-ynyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-chlor-4-fluorfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 3(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzonitril,
 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-4-methyl
 thiofen-2-karbonitril,
 5-(3-chlor-5-fluorfenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 5-(3-fluor-5-nitrofenyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on,
 4-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-furan-2-
 karbonitril,
 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-furan-2-
 karbonitril,

3-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-fluorbenzonitril,
2-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-nitropyrol,
5-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-thiofen-2-karbonitril,
3-(3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-fluorbenzonitril,
a 3,3-dimethyl-5-(5-nitrothiofen-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-onu
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Sloučenina podle nároku 3 vybraná ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny:

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzaldehyd,
3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)pyridinkarbonitril,
3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)anilin,
4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiofenkarbonitril,
5-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-thiofen-3-karbonitril,
2-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'[3H]indol]-5'-yl)-thiofen-2-karbonitril,
5-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-3-furankarbonitril,
5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-propyl-2-thiofenkarbonitril,
5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-3-nitropyrol-2-karbonitril,
5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-furankarbonitril,

3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)benzonitril,
3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-5-fluorbenzonitril,
3-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-fluorbenzonitril,
3-(1'-diethoxymethyl-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril,
3-(7'-brom-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril,
3-(7'-nitro-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril,
3-(7'-amino-1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-5-fluorbenzonitril,
4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-furankarbonitril,
3-(1',2'-dihydro-2'-oxospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)fenylacetonitril,
4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)2-fluorbenzenacetonitril,
5-(3-chlorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]2(1H)-on,
5'-(3-chlor-4-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(3-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(3,5-difluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5-(3,4-difluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
5-[3(methylthio)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
5'-[3(methylsulfinyl)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5-[3(methylsulfonyl)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,

5'-(3-chlor-5-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2'(1'H)-on,
5'-(5-nitro-1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2'(1'H)-on,
5-(3-fluor-4-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-
on,
5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-
2(1H)-on,
5-(3-chlorfenyl)-4-methylspiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-
2(1H)-on,
5-(2-nitro-1H-pyrol-3-yl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-
2(1H)-on,
5-(4-chlorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
5-(2-chlorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
5-(3-brom-5-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-
on,
5'-(3-fluor-5-methylfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2'(1'H)-on,
5'-(3-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5-(3-fluor-5-nitrofenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-
on,
5'-(3-hydroxyfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-
on,
5-[4-fluor-3-nitrofenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-
on,
5-(3-kyano-4-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-
on,
5'-(4-kyano-3-fluorfenyl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-
2'(1'H)-on,
2,3,5,6-tetrahydro-5(3-nitrofenyl)spiro[3H]indol]-3,4-
[4H]pyran]-2(1H)-on,
5'-(1H-indol-4-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5-(5-chlor-2-thienyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,

5-(5-acetyl-2-thienyl)spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
5'-(5-nitro-1-methylpyrol-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril,
4-methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril,
4-ethyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril,
5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklohexan-1,3'[3H]indol]-5'-yl)-2-nitrothiofen,
5'-(3-chlorfenyl)spiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(3-nitrofenyl)spiro[4,4-dimethylcyklohexan-1',3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thien-2-yl)spiro[cyklohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5-[4-fluor-3-(trifluormethyl)fenyl]spiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
5'(4-kyano-3-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(3-kyano-4-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(3-chlor-4-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
5'-(3-kyanofenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
4-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-2-thiofenkarbonitril,
5'-(3-kyano-5-fluorfenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
4-methyl-5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-thiofenkarbonitril,

5-(2'-oxo-2',3'-dihydrospiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-5'-yl)-2-nitrothiofen,
 5'-(3-nitrofenyl)spiro[cyklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
 5-(5-nitro-1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
 5'-(3-chlorfenyl)spiro[1,3-dioxolan-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
 5'-(3-chlorfenyl)spiro[1,3-dioxan-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-on,
 5-(3-chlorfenyl)spiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]]-2(1H)-on,
 5-(3-chlorfenyl)spiro[cyklopropan-1,3-[3H]indol]]-2(1H)-on,
 a 5-(5-nitro-1H-pyrol-2-yl)spiro[cyklobutan-1,3-[3H]indol]-2(1H)-on,
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle nároku 2 vybraná ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny:

5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklohexan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-4-n-butyl-2-thiofenkarbonitril,
 terc-butylester nitro-5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny, a
 terc-butylester 5-(1,2-dihydro-2-oxospiro[cyklopentan-1,3-[3H]indol]-5-yl)-1H-pyrol-1-karboxylové kyseliny,
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 nebo 7 až 12 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient.

14. Způsob indukce antikoncepce u savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání savcí, který to potřebuje,

farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 nebo 7 až 12 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

15. Způsob léčení nebo prevence benigního nebo maligního neoplastického onemocnění v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání savci, který to potřebuje, farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 nebo 7 až 12 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

16. Způsob podle nároků 6 nebo 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že benigní nebo maligní neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny, kterou tvoří děložní myometriální fibroidy, endometrióza, benigní hypertrofie prostaty, karcinomy a adenokarcinomy endometria, vaječníků, prsu, tračníku, prostaty, hypofýzy, meningiom a dále hormonálně závislé nádory.