



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59345 (13) C2

(51) 7 C07D209/96, A61K31/40

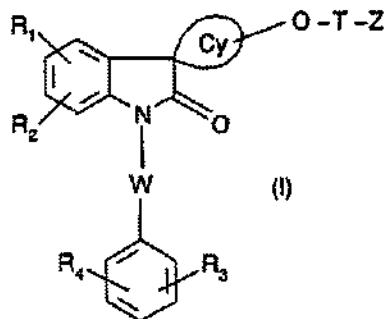
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛІН-2-ОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

- (21) 98042064
(22) 24 10 1996
(24) 15 09 2003
(86) PCT/FR96/01666, 24 10 1996
(31) 95/12533
(32) 24 10 1995
(33) FR
(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.
(72) Фулон Луїс, FR, Гарсія Джордж, FR, Серра-дейл-Ле Галь Клодін, FR, Валетт Жерар, FR
(73) САНОФІ - СІНТЕЛЯБО, FR
(56) EP 0636608, 01 02 1995
EP 0636609, 01 02 1995
WO 9315051, 05 08 1993
(57) 1 Соединение формулы (I)



в которой
 R_1 и R_2 , каждый, независимо друг от друга, означают водород, гидроксил, галоген, алкил с 1-7 атомами углерода, полифторалкил с 1-7 атомами углерода, алкоксил с 1-7 атомами углерода, алкилтиогруппу с 1-7 атомами углерода, полифторалкоксил с 1-7 атомами углерода, циклоалкилоксигруппу с 3-7 атомами углерода, циклоалкилтиогруппу с 3-7 атомами углерода, циклоалкилметоксигруппу или циклоалкилметилтиогруппу, в которых циклоалкил содержит 3-7 атомов углерода, феноксигруппу, бензилоксигруппу, нитрогруппу, цианогруппу,
 R_3 и R_4 , каждый, независимо друг от друга, являются однократными или повторяющимися несколько раз заместителями фенильной группы и означают водород, галоген, алкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, полигалогеналкил с 1-7 атомами углерода, фенил или бензил, цианогруппу, нитрогруппу, группу $-NR_5R_6$,

гидроксипаминогруппу, гидроксил, группу OR_7 , группу SR_7 , группу $-COOR_8$, группу $-CONR_9R_{10}$, группу $-CSNR_9R_{10}$, причем, по крайней мере, один из радикалов R_3 и R_4 отличается от водорода, R_5 и R_6 , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, фенил, бензил, алкилкарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, алкилтиокарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, циклоалкилкарбонил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, циклоалкилтиокарбонил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, бензоил, тиенилкарбонил, фурилкарбонил, алкилоксикарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, феноксикарбонил, бензилоксикарбонил, карбамоил или тиокарбамоил, незамещенный или замещенный с помощью R_9 и R_{10} , или еще R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическую группу, выбираемую среди пирролидиновой, пирролиновой, пиррольной, индолиновой, индольной, пиперидиновой групп,
 R_7 означает алкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, фенил, бензил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, полифторалкил с 1-7 атомами углерода, формил, алкилкарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, бензоил, бензилкарбонил,
 R_8 означает водород, алкил с 1-7 атомами углерода, фенил, бензил,
 R_9 и R_{10} , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода, полифторалкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, который может быть замещен гидроксипаминогруппой с 1-4 атомами углерода, пиридил, фенил, тиенил, фурил, или еще R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическую группу, выбираемую из пирролидиновой, пиперидиновой и пиперазиновой групп, которые незамещены или замещены алкильными группами с 1-4 атомами углерода или азамалоалкильными группами с 4-7 атомами углерода,
 W означает группу $-CH_2-$ или $-SO_2-$,
 Su вместе с атомом углерода, с которым он связан, образует неароматический углеводородный цикл с 3-12 атомами углерода, насыщенный или

(13) C2

(11) 59345

(19) UA

ненасыщенный, который может быть конденсирован или замещен одной или несколькими алкильными группами с 1-7 атомами углерода, причем вышеуказанные группы могут замещать однократно или многократно один и тот же атом углерода, или спироциклоалкильной группой с 3-6 атомами углерода,

T означает алкилен с 1-4 атомами углерода, который может прерываться циклоалкиленом с 3-6 атомами углерода, причем вышеуказанные алкиленовые группы могут быть замещены однократно или многократно у одного и того же атома углерода алкилом с 1-3 атомами углерода, или еще T означает простую связь,

Z означает группу $-NR_{11}R_{12}$, $-N^+R_{11}R_{12}C_{1-4}$ алкил (A), где (A) означает анион, $-N(O)R_{11}R_{12}$, группу $COOR_{11}$, группу $NR_{11}COR_{12}$, бензилоксикарбониламиногруппу, группу $CONR_{11}R_{12}$, при условии, что, когда T означает метилен или простую связь, Z не может означать $-NR_{11}R_{12}$, $-N^+R_{11}R_{12}C_{1-4}$ алкил, $-N(O)R_{11}R_{12}$, $-NR_{11}COR_{12}$, бензилоксикарбониламиногруппу,

R_{11} и R_{12} , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода, алкоксил с 1-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, фенил, алкиленциклоалкил с 1-3 атомами углерода в алкиленовой части и 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, алкиленфенил с 1-3 атомами углерода в алкиленовой части, причем вышеуказанные группы незамещены или могут быть одно- или многократно замещены с помощью R_{13} , или еще R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероцикл, выбираемый из азетидинового, пирропидинового, пиперидинового, пиперазинового, пиперазинового, морфолинового, морфолинового, тиоморфолинового, гексагидроазепинового гетероциклов, который незамещен или может быть однократно или многократно замещен с помощью R_{13} , или тиоморфолин-1,1-диоксид или тиоморфолин-1-оксид, или еще R_{12} означает пирролидоновую или пиперидоновую группу,

R_{13} означает гидроксил, алкил с 1-4 атомами углерода, алкоксил с 1-4 атомами углерода, меркаптогруппу, алкилтиогруппу с 1-4 атомами углерода, алкилсульфинил с 1-4 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-4 атомами углерода, бензилоксил или гидроксиалкилоксигруппу, группу $-NR_{14}R_{15}$, где

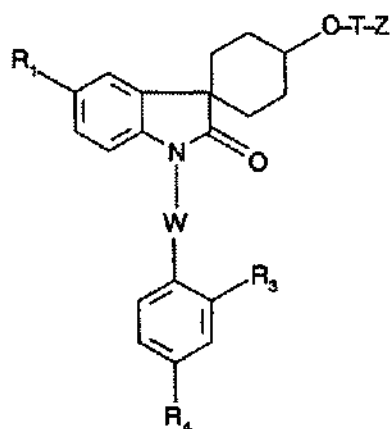
R_{14} и R_{15} , каждый, независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-4 атомами углерода или алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части или бензилоксикарбонил, карбоксил, алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части, феноксикарбонил, бензилоксикарбонил, карбамоил, амидиногруппу, гуанидиногруппу, имидазолил, тиенил, пиридил, индолил, тетрагидроизохинолил,

причем фенильная группа, входящая в состав заместителей R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , незамещена, моно- или дизамещена алкилом с 1-7 атомами углерода, алкоксилем с 1-7 атомами углерода, трифторметилом, галогеном или тризамещена алкилом с 1-7 атомами углерода,

да, алкоксилем с 1-7 атомами углерода или галогеном,

также, как его соли

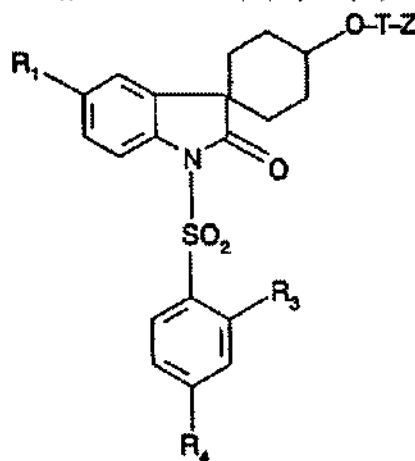
2 Соединение по п 1 формулы (I 1)



(I 1)

в которой R_1 , R_3 , R_4 , W, T и Z имеют указанные для формулы (I) в п 1 значения, или одна (один) из его солей, сольватов или гидратов

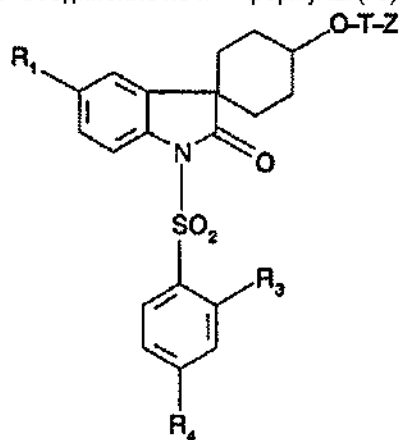
3 Соединение по п 1 формулы (I 2)



(I 2)

в которой R_1 , R_3 , R_4 , T и Z имеют указанные для формулы (I) в п 1 значения, или одна (один) из его солей, сольватов или гидратов

4 Соединение по п 1 формулы (I 3)



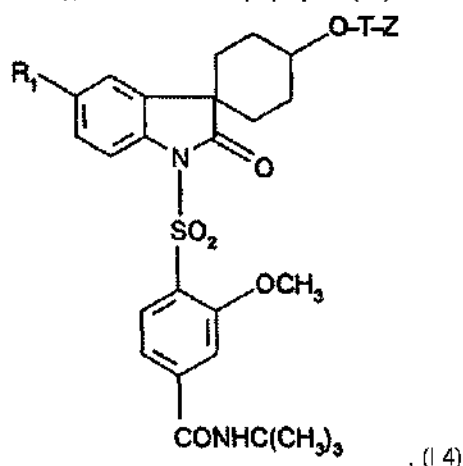
(I 3)

в которой R_1 , R_3 и R_4 имеют указанные для формулы (I) в п 1 значения, T означает алкилен с 1-3 атомами углерода и Z означает аминогруппу, 2-гидроксиэтиламиногруппу,

2-(2-

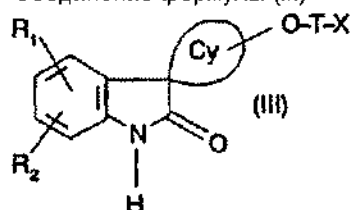
гидрокс)этилоксиэтиламиногруппу, морфолинил или группу карбоновой кислоты, и его соли, сольваты или гидраты

5 Соединение по п 1 формулы (I 4)



в которой R_1 , T и Z имеют указанные для формулы (1) в п 1 значения, или одна (один) из его солей, сольватов или гидратов

6 Соединение формулы (III)



в которой

R_1 , R_2 , Cy, T и X имеют указанные для формулы (I) значения,

X означает галоген или производное сульфокислоты,

или еще X означает азидогруппу,

или одна (один) из его солей, сольватов или гидратов

7 Соединение по п 1, отличающееся тем, что оно представляет собой одно из нижеуказанных соединений

* 5-хлор-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-аминоэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(N-метил-N-(2-гидроксиэтил)амино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензил]индолин-2-он,

* 5-этокс-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-(4-карбоксиметил)оксициклогексан]-1-(4-N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-карбоксиэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-1-[4-(N',N'-диэтилуреидо)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-диметиламиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(4-этоксипиперидино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-глициламиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(N,N-диметилглициламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-хлор-3-спиро-[4-(N-(3-диметиламинопропил)карбамоилметилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(4-диметиламинобутирипамин)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

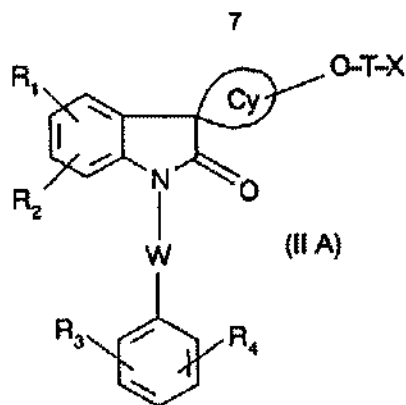
* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(2-гидроксиэтиламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(L-γ-глутамиламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(L-пироглутамиламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокс-3-спиро-[4-(2-(2-гидроксиэтил)окси)этиламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты

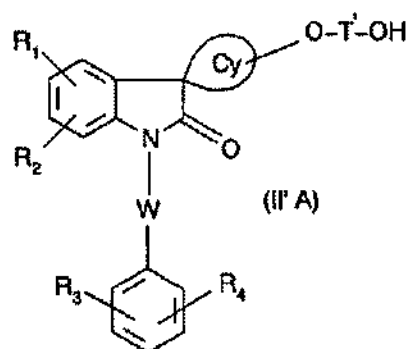
8 Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп 1-5 и 7, отличающийся тем, что (1) либо, когда Z означает $NR_{11}R_{12}$, где R_{11} и R_{12} имеют указанные для формулы (I) значения, то (1a) когда по крайней мере один из радикалов R_{11} и R_{12} отличается от водорода, соединение формулы (II A)



в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Cy и T имеют указанные для формулы (I) значения и где X означает галоген или производное сульфокислоты, вводят во взаимодействие с производным формулы ZH в растворителе, выбираемом из диметилформамида, тетрагидрофурана или ацетонитрила, при температурах 0-120 °C,

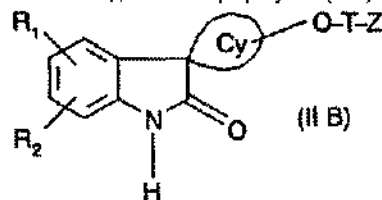
(б) когда R_{11} и R_{12} означают водород, соединение формулы (II A), в котором X означает азидогруппу, восстанавливают до аминосоединения,

(2) либо, когда Z означает $-COOH$, соединение формулы (II' A)

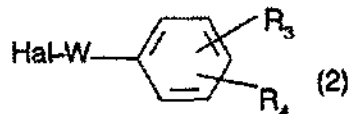


в которой R_1 , R_2 , W , R_3 и R_4 и Cy имеют указанные для формулы (I) значения и T' означает $T-CH_2-$, в кислотном растворителе, при температуре от 0 °C до 100 °C, окисляют с помощью бихроматов щелочных металлов или перманганатов щелочных или щелочноземельных металлов,

(3) либо соединение формулы (II B)



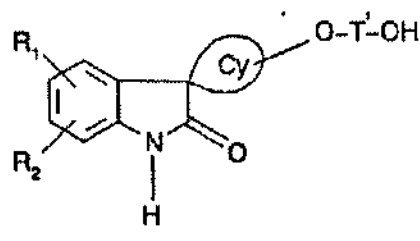
где R_1 , R_2 , Cy , T и Z имеют указанные для формулы (I) значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы (2)



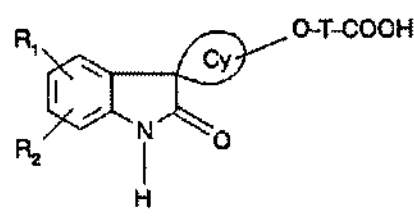
где W , R_3 и R_4 имеют указанные для формулы (I) значения и Hal означает атом галогена, в безводном растворителе, в присутствии гидроксида металла

или алкоголята щелочного металла, при температурах в диапазоне от -40 °C до 25 °C,

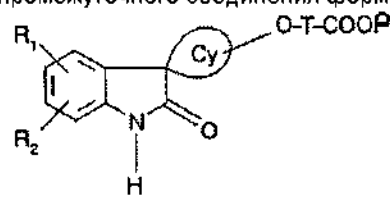
(4) либо, когда Z означает $-COOH$, соединение формулы (II' B)



в которой R_1 , R_2 и Cy имеют указанные выше для формулы (I) значения и T' означает $T-CH_2-$, окисляют, затем при необходимости защищают таким образом полученную кислоту формулы (II'' B)



где R_1 , R_2 , Cy и T имеют указанные выше для формулы (I) значения, с помощью защитной для карбоксильной функции группы с получением промежуточного соединения формулы (II'' BP)



где R_1 , R_2 , Cy и T имеют указанные для формулы (I) значения и P означает защитную группу, выбираемую из алкила, трет-бутила или бензила, и, наконец, это соединение формулы (II''BP) подвергают воздействию производного формулы (2) для получения, после удаления защитной группы, соединения формулы (I), одного (одной) из его четвертичных аммониевых производных, оксидов, сульфонов или солей

9 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала соединение формулы (I) по п 1 или одну (один) из его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов

10 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала соединение формулы (I1) по п 2 или одну (один) из его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов

11 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала соединение формулы (I2) по п 3 или одну (один) из его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов

12 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала соединение формулы (I3) по п 4 или одну (один) из его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов

13 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала соединение формулы (I 4) по п 5 или одну (один) из его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов

14 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего начала соединение по п 7

15 Фармацевтическая композиция по любому из пп 9-14, содержащая также другое действующее начало

16 Фармацевтическая композиция по п 15, отличающаяся тем, что другое действующее начало представляет собой специфический антагонист рецептора ангиотензина II

17 Фармацевтическая композиция по п 16, отличающаяся тем, что специфическим антагонистом рецептора ангиотензина II является ирбесартан

18 Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию

5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-она с ирбесартаном

19 Соединение по любому из пп 1-5 для приготовления лекарственных препаратов для лечения вазопрессинзависимых или окситоцинзависимых заболеваний

20 Соединение по любому из пп 1-5 для приготовления лекарственных препаратов для лечения глаукомы

Предметом настоящего изобретения являются новые производные индолин-2-она, способ их получения. Эти новые производные обладают сродством к рецепторам вазопрессина и/или окситоцина и, следовательно, могут представлять собой действующие начала фармацевтических композиций. Вазопрессин является гормоном, известным своим антидиуретическим действием и своим воздействием на регуляцию артериального давления. Он стимулирует несколько типов рецепторов V_1 (V_{1a} , V_{1b} или V_3), V_2 . Эти рецепторы локализованы в печени, сосудах (коронарных, почечных, церебральных), тромбоцитах, почках, матке, надпочечниках, центральной нервной системе, гипофизе. Окситоцин имеет структуру, близкую к таковой вазопрессина. Рецепторы окситоцина находятся также в гладкой мышце матки, кроме того, они находятся в миоэпителиальных клетках молочной железы, в центральной нервной системе и в почках. Локализация различных рецепторов описывается в следующих источниках: Jard S, "Vasopressin and oxytocin receptors: an overview in Progress", *Endocrinology*, под ред. Imura H и Shizume K, *Experta Medica*, Amsterdam, 1988, 1183-1188, также, как в следующих статьях: *Press Medica*, 16 (10), 481-485 (1987), *J Lab Clin Med*, 114 (6), 617-632 (1989) и *Pharmacol Rev*, 43 (1), 73-108 (1991). Таким образом, вазопрессин проявляет гормональные, сердечно-сосудистые, печеночные, почечные, антидиуретические, агрегирующие эффекты и оказывает воздействия на центральную и периферическую нервную системы, на маточную и интерстициальную сферы и на легочную и глазную системы. Окситоцин принимает участие в случае родов, лактации и сексуального поведения.

Антагонисты рецепторов V_2 вазопрессина (называемые также "AVP-2-антагонисты" или "антагонисты V_2 ") рекомендуются в качестве эффективных диуретических средств, которые специфически вмешиваются в почечную реабсорбцию воды, не вызывая электролитических потерь (Na^+ , K^+), как это происходит в случае используемых в клинической практике классических диуретических средств, таких, как фуросемид или гидрохлортиазид. Эти последние вызывают необходимость затем длительного лечения гипокалие-

мий и гипонатриемий.

Первый антагонист рецепторов V_2 аргинин-вазопрессина (ниже называется AVP)-OPC-31260 - в настоящее время находится в процессе внедрения в клиническую практику. Сравнение эффектов OPC-31260 с таковыми классических диуретиков, таких, как фуросемид, показывает, что как в случае животного (Yoshitaka Y и др, *Br J Pharmacol*, 105-7, 78791 (1992)), так и в случае человека (Akihiro O и др, *J Clin Invest*, 92, 2653-2659 (1993), Akihiro O и др, *J Pharmacol Exp Ther*, 272, 546-551 (1995)) такое соединение селективно благоприятствует водному диурезу и не вызывает, или вызывает в очень незначительной степени при сильных дозах, выделения ионов.

Производные индолин-2-она описаны в литературе. В качестве примера можно указать патент Южно-африканской республики 830952, в котором описываются производные, пригодные в качестве гипотензивных средств, которые ингибируют ангиотензин, патент Франции 1509373, в котором описываются диуретические соединения, способные воздействовать на выделение калия.

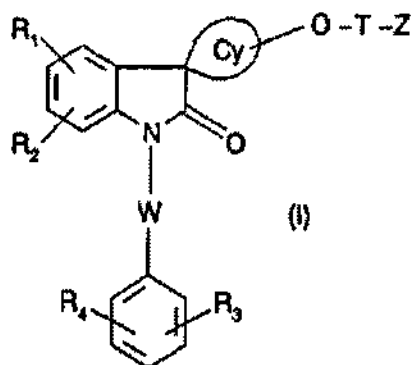
В нескольких заявках на патент или патентах также описывается ряд непептидных соединений, обладающих сродством к рецепторам вазопрессина и/или окситоцина. В этом отношении можно указать, например, европейский патент 382185, в котором описываются карбостирильные производные, являющиеся антагонистами вазопрессина, которые пригодны в качестве сосудорасширяющих средств, гипотензивных средств, диуретиков и тромбоцитарных антиагрегантов, европейский патент 444945, в котором описываются спиропиперидиновые производные, пригодные в особенности в случае дисменореи, европейский патент 514867, в котором описываются производные бензазепина, пригодные в особенности в случае нарушений почечной функции, при гипонатриемии, диабете или еще при лечении и профилактике гипертонии и для предотвращения агрегации тромбоцитов, патент Японии 03127732, в котором описываются индольные производные в качестве антагонистов вазопрессина.

Также описываются бензильные или сульфонилиндолиновые и индольные производные в качестве антагонистов вазопрессина. В этом отно-

шении можно указать европейские патенты №№ 469984, 526348, 636608Б 636609, а также международные заявки 93/15051 и 95/18105, однако, в этих документах не описываются соединения, обладающие селективной активностью по отношению к рецептору AVP-2

В настоящее время найдено, что некоторые индолины обладают отличным сродством по отношению к рецепторам вазопрессина и/или окситоцина. Эти новые индолин-2-оны являются эффективными и селективными антагонистами AVP-2. Более того, учитывая их структуру и в особенности наличие различных полярных функциональных групп, особенно соеобразующих функциональных групп, эти молекулы способны хорошо диспергироваться и/или растворяться в воде, что придает им улучшенную фармакологическую активность и позволяет также легко получать галеновые формы для инъекций.

Таким образом, согласно одному из его аспектов, настоящее изобретение относится к новым индолин-2-онам, отвечающим формуле (I)



в которой

R_1 и R_2 , каждый, независимо друг от друга, означают водород, гидроксил, галоген, алкил с 1-7 атомами углерода, полифторалкил с 1-7 атомами углерода, алкоксил с 1-7 атомами углерода, алкилтиогруппу с 1-7 атомами углерода, полифторалкоксил с 1-7 атомами углерода, циклоалкилоксигруппу с 3-7 атомами углерода, циклоалкилтиогруппу с 3-7 атомами углерода, циклоалкилметоксигруппу или циклоалкилметилтиогруппу, в которых циклоалкил содержит 3-7 атомов углерода, феноксигруппу, бензилоксигруппу, нитрогруппу, цианогруппу,

R_3 и R_4 , независимо друг от друга, являются однократными или повторяющимися несколько раз заместителями фенильной группы и означают, каждый из них, независимо друг от друга, водород, галоген, алкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, полигалогеналкил с 1-7 атомами углерода, фенил или бензил, цианогруппу, нитрогруппу, группу $-NR_5R_6$, гидроксил, группу OR_7 , группу SR_7 , группу $-COOR_8$, группу $-CONR_9R_{10}$, группу $-CSNR_9R_{10}$, причем по крайней мере один из радикалов R_3 и R_4 отличается от водорода,

R_5 и R_6 , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, фенил, бензил, алкилкарбонил с 1-7 атомами углерода в алкиль-

ной части, алкилтиокарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, циклоалкилкарбонил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, циклоалкилтиокарбонил с 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, бензоил, тиенилкарбонил, фурилкарбонил, алкилоксикарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, феноксикарбонил, бензилоксикарбонил, карбамоил или тиокарбамоил, незамещенный или замещенный с помощью R_9 и R_{10} , или еще R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическую группу, выбираемую среди пирролидиновой, пирролиновой, пиррольной, индолиновой, индольной, пиперидиновой групп,

R_7 означает алкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, фенил, бензил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, полифторалкил с 1-7 атомами углерода, формил, алкилкарбонил с 1-7 атомами углерода в алкильной части, бензоил, бензилкарбонил,

R_8 означает водород, алкил с 1-7 атомами углерода, фенил, бензил,

R_9 и R_{10} , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода, полифторалкил с 1-7 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, который может быть замещен гидроксильной группой с 1-4 атомами углерода, пиридил, фенил, тиенил, фурил, или еще K_9 и K_{10} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическую группу, выбираемую среди пирролидиновой, пиперидиновой и пиперазиновой групп, которые незамещены или замещены алкильными группами с 1-4 атомами углерода или азамалоалкильными группами с 4-7 атомами углерода,

W означает группу $-CH_2-$ или $-SO_2-$,

Su вместе с атомом углерода, с которым он связан, образует неароматический углеводородный цикл с 3-12 атомами углерода, насыщенный или ненасыщенный, который может быть конденсирован или замещен одной или несколькими алкильными группами с 1-7 атомами углерода, причем вышеуказанные группы могут замещать однократно или многократно один и тот же атом углерода, или спироциклоалкильной группой с 3-6 атомами углерода,

T означает алкилен с 1-4 атомами углерода, который может прерываться циклоалкиленом с 3-6 атомами углерода, причем вышеуказанные алкиленовые группы могут быть замещены однократно или многократно у одного и того же атома углерода алкилом с 1-3 атомами углерода, или еще T означает простую связь,

Z означает группу $-NR_{11}R_{12}$, $-N^+R_{11}R_{12}(C_1-C_4)алкил(A)$, где (A) означает анион, предпочтительно Cl , Br , J или CH_3SO_4 , $-N(O)R_{11}R_{12}$, группу $COOR_{11}$, группу $NR_{11}COR_{12}$, бензилоксикарбонил, аминогруппу, группу $CONR_{11}R_{12}$, при условии, что, когда T означает метилен или простую связь, Z не может означать $-NR_{11}R_{12}$, $-N^+R_{11}R_{12}(C_1-C_4)алкил$, $-N(O)R_{11}R_{12}$, $-NR_{11}COR_{12}$, бензилоксикарбонил, аминогруппу,

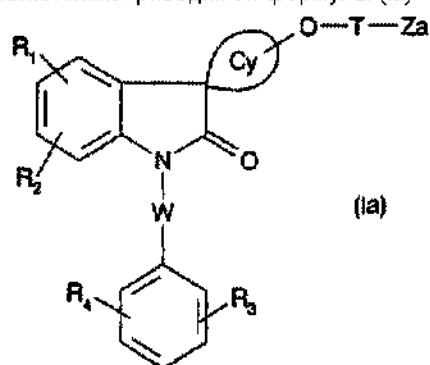
R_{11} и R_{12} , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода, алкоксил с 1-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-

7 атомами углерода, фенил, алкиленициклоалкил с 1-3 атомами углерода в алкиленовой части и 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, алкиленфенил с 1-3 атомами углерода в алкиленовой части, причем вышеуказанные группы незамещены или могут быть одно- или многократно замещены с помощью R_{13} , или еще R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероцикл, выбираемый среди азетидинового, пирролидинового, пиперидинового, пиперазинового, пиперазинонового, морфолинового, морфолинонового, тиоморфолинового, гексагидроазепинового гетероциклов, который незамещен или может быть однократно или многократно замещен с помощью R_{13} , или тиоморфолин-1, 1-диоксид или тиоморфолин-1-оксид или еще R_{12} означает пирролидоновую или пиперидоновую группу.

R_{13} означает гидроксил, алкил с 1-4 атомами углерода, алкоксил с 1-4 атомами углерода, меркаптогруппу, алкилтиогруппу с 1-4 атомами углерода, алкилсульфинил с 1-4 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-4 атомами углерода, бензилокси- или гидроксиалкилоксигруппу, группу $-NR_{14}R_{15}$, где R_{14} и R_{15} , каждый, независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-4 атомами углерода или алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части или бензилоксикарбонил, карбоксил, алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части, феноксикарбонил, бензилоксикарбонил, карбамоил, амидиногруппу, гуанидиногруппу, имидазолил, тиенил, пиридил, индолил, тетрагидроизохинолил, также, как и их соли, сольватам или гидратам,

Следует заметить, что соединения формулы (I), в которых R_3 и R_4 означают водород, являются известными соединениями и соединения, в которых $-O-T-Z$ означает группу $-O-N=$ или $-O-CH_2-N=$, являются нестабильными и, следовательно, не являются частью изобретения.

Из этих соединений предпочтительны соединения нижеприводимой формулы (Ia)



в которой

R_1 - R_4 , W , T и Cy имеют указанное выше для соединений формулы (I) значение,

Za означает группу $-NR_{11}R_{12}$, $-N^+R_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ алкил(A), где (A) означает анион, предпочтительно Cl , Br , J или CH_3SO_4 , $-N(O)R_{11}R_{12}$, группу $-COOR_{11}$, группу $-NR_{11}COR_{12}$, бензилоксикарбониламиногруппу, группу $-CONR_{11}R_{12}$,

R_{11} и R_{12} , каждый, независимо друг от друга, означают водород, алкил с 1-7 атомами углерода,

алкоксил с 1-4 атомами углерода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, фенил, алкиленициклоалкил с 1-3 атомами углерода в алкиленовой части и 3-7 атомами углерода в циклоалкильной части, алкиленфенил с 1-3 атомами углерода в алкиленовой части, причем вышеуказанные группы незамещены или могут быть однократно или многократно замещены с помощью R_{13} , или еще R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать гетероцикл, выбираемый среди азетидинового, пирролидинового, пиперидинового, пиперазинового, пиперазинонового, морфолинового, морфолинонового, тиоморфолинового, гексагидроазепинового гетероциклов, который незамещен или может быть однократно или многократно замещен с помощью R_{13} , или тиоморфолин-1,1-диоксид или тиоморфолин-1-оксид,

R_{13} означает гидроксил, алкоксил с 1-4 атомами углерода, тиольную группу, алкилтиогруппу с 1-4 атомами углерода, алкилсульфинил с 1-4 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-4 атомами углерода, группу $-NR_{14}R_{15}$, где R_{14} и R_{15} , каждый, независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-4 атомами углерода, карбоксил, карбамоил, амидиногруппу, гуанидиногруппу, имидазолил, тиенил, пиридил, индолил, тетрагидроизохинолил, также, как их соли

Предпочтительными являются также сольваты и гидраты соединений формулы (Ia)

В соединениях формулы (Ia), когда T означает метиленовую группу или простую связь, Z не может означать $-NR_{11}R_{12}$, $-N^+R_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ алкил, $-N(O)R_{11}R_{12}$, $NR_{11}COR_{12}$, бензилоксикарбониламиногруппу

Согласно настоящему изобретению, под термином "алкил с 1-7 атомами углерода" или "алкил с 1-6 атомами углерода" понимают линейный или разветвленный алкил с 1-7 атомами углерода или, соответственно, с 1-6 атомами углерода

Неароматические углеводородные циклы с 3-12 атомами углерода включают моно- или полициклические, конденсированные или мостиковые, насыщенные или ненасыщенные, в известных случаях терпеновые радикалы. Эти радикалы могут быть однократно или многократно замещены алкилом с 1-4 атомами углерода. Моноциклические радикалы включают циклоалкилы, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил. Полициклические радикалы включают, например, остаток норборнана, адамантана, гексагидроиндана, норборнена, дигидронафталина, бицикло [2.2.1] гептана, бицикло- [3.3.1] нонана, трицикло [5.2.1.0^{2,6}] декана

Фенильная группа, входящая в состав заместителей R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , может быть незамещена, моно- или дизамещена алкилом с 1-7 атомами углерода, предпочтительно метилом, трифторметилом, алкоксилем с 1-7 атомами углерода, предпочтительно метокси- или этокси группой, галогеном, или тризамещенным алкилом с 1-7 атомами углерода, алкоксилем с 1-7 атомами углерода или галогеном

Согласно настоящему изобретению, под галогеном понимают атом, выбираемый среди фтора,

хлора, брома или йода, предпочтительно он означает фтор или хлор

Когда соединение согласно изобретению содержит асимметрический атом углерода или асимметрические атомы углерода, то оптические изомеры этого соединения являются составной частью изобретения

Когда соединение согласно изобретению обладает стереоизомерией, например, типа аксиально-экваториальной или Z-E изомерии, изобретение включает все стереоизомеры этого соединения

Соли соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению представляют собой таковые с неорганическими или органическими кислотами, которые позволяют осуществлять соответствующее разделение или соответствующую кристаллизацию соединений формулы (I), такими как пикриновая кислота, щавелевая кислота или оптически активная кислота, как, например, винная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота или камфосульфокислота, а также такими, которые образуют физиологически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидросульфат, дигидрофосфат, малеат, фумарат, 2-нафталинсульфонат, п-толуолсульфонат

Соли соединений формулы (I) представляют собой также соли с органическими или неорганическими основаниями, например, соли щелочных или щелочноземельных металлов, как соли натрия, калия, кальция, причем предпочтительны натриевые и калиевые соли, или с амином, таким, как трометамол, или еще соли аргинина, лизина, или любого физиологически приемлемого амина

Функциональные группы, которые могут присутствовать в молекуле соединений формулы (I) и в промежуточных реакционных продуктах, могут быть защищены, либо постоянно, либо временно, защитными группами, которые обеспечивают направленный синтез целевых соединений

Под временной защитной группой аминов, спиртов, фенолов, тиолов или карбоновых кислот понимают такие защитные группы, как описанные в книге "Защитные группы в органическом синтезе" Greene T W и Wuts P G M, изд John Wiley et Sons, 1991 г., и в книге "Защитные группы", Kocienski P J, изд Georg Thieme, 1994 г.

Можно назвать, например, временные защитные группы бензиламинов, карбаматов (такие, как трет-бутоксикарбонильные группы, отщепляемые в кислой среде, бензилоксикарбонильные группы, отщепляемые путем гидрогенолиза), карбоновых кислот (образующие сложные алкиловые эфиры группы, такие, как метил или этил, трет-бутильные группы, гидролизуемые в основных или кислых средах, гидрогенолизуемые бензильные группы), спиртов или фенолов (такие, как простые эфирные тетрагидропиранильные или метилоксиметильные или метилэтоксиметильные группы, трет-бутильная и бензильная группы) и использовать общие, хорошо известные способы, описанные в книге "Защитные группы", указанной выше

Согласно настоящему изобретению предпочтительны временные защитные группы, отщепляемые в кислой или нейтральной среде и путем

гидрогенолиза

Постоянными защитными группами являются такие, которые устойчивы в вышеуказанных условиях отщепления и которые могут присутствовать в целевых продуктах. Таковыми O-защитными группами или N-защитными группами являются алкил с 1-7 атомами углерода и фенил, причем N-защитные постоянные группы включают также алканоильные группы с 1-5 атомами углерода и ароильные группы, например, такую как бензоил

Соединения формулы (I) могут содержать группы, являющиеся предшественниками других функциональных групп, которые образуются в дальнейшем в процессе одной или нескольких других стадий

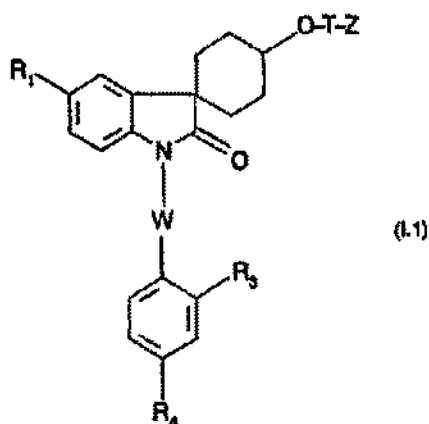
Предпочтительны соединения формулы (I), в которых различные полярные функциональные группы, особенно солеобразующие функциональные группы, которые улучшают растворимость и/или диспергируемость в воде, предпочтительно представлены группой -T-Z

Соединения формулы (I), в которых заместитель R_1 находится в положении 5 индолин-2-она и в которых R_2 означает водород, являются предпочтительными соединениями

Также предпочтительны соединения формулы (I), в которых R_1 находится в положении 5 и означает атом хлора или этокси группу и R_2 означает водород

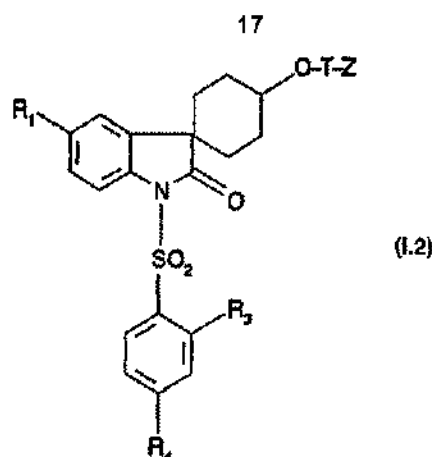
Соединения формулы (I), в которых R_3 означает водород или метокси группу и R_4 означает метокси группу, диэтилуреидогруппу, трет-амилкарбамоил и трет-бутилкарбамоил в положении 4 бензольного кольца, представляют собой предпочтительные соединения. Из этих соединений предпочтительны такие, в которых R_3 находится в положении 2. Также предпочтительны соединения формулы (I), в которой Су означает никлогексан и группа -O-T-Z находится в положении 4 вышеуказанного циклогексана по отношению к спиро-углероду

Особенно предпочтительны соединения формулы (I 1)



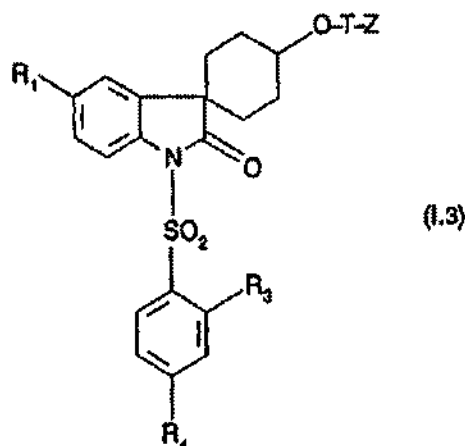
в которой R_1 , R_3 , R_4 , W, T и Z имеют указанные для формулы (I) значения, и их соли, сольваты или гидраты

В особенности предпочтительны соединения формулы (I 2)

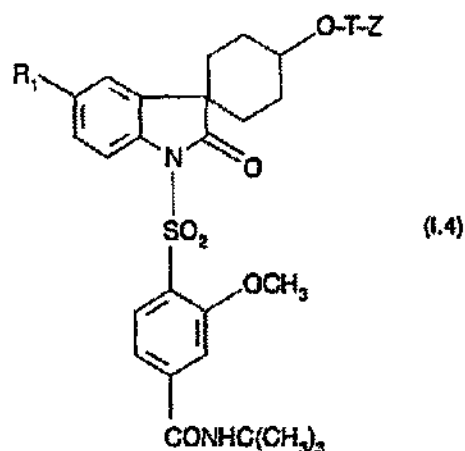


в которой R_1 , R_3 , R_4 , T и Z имеют указанные для формулы (I) значения, и их соли, сольваты или гидраты

Еще более особенно предпочтительны соединения формулы (I.3)



в которой R_1 , R_3 , и R_4 имеют указанные для формулы (I) значения, T означает алкилен с 1-3 атомами углерода и Z означает аминогруппу, 2-гидроксиэтиламино-группу, 2-(2-гидрокси)этилоксиэтиламиногруппу, морфолинил или карбоксильную группу, и их соли, сольваты или гидраты. В высшей степени предпочтительны соединения формулы (I.4)



в которой R_1 , T и Z имеют указанные для формулы (I) значения, и их соли, сольваты и гидраты

Соединения формул (I.1), (I.2), (I.3) или (I.4), в

которых Z имеет указанное для Za значение, и их соли также представляют собой предпочтительные соединения. То же самое относится к их сольватам или гидратам

Особенно предпочтительны соединения формул (I.1), (I.2), (I.3) и (I.4), в которых R_1 означает атом хлора или этоксигруппу, T означает алкилен с 1-3 атомами углерода и Z означает аминогруппу, 2-гидроксиэтиламиногруппу, 2-(2-гидрокси)этилоксиэтиламиногруппу, морфолинил или карбоксильную группу

Также предпочтительными являются соединения формул (I.1), (I.2) и (I.3), в которых

R_1 означает атом хлора или этоксигруппу,

R_3 означает водород или метоксигруппу,

R_4 означает метоксигруппу, диэтилуреидогруппу, трет-амилкарбамоил и трет-бутилкарбамоил

Из этих соединений предпочтительны такие, в которых T означает алкилен с 1-3 атомами углерода и Z означает аминогруппу, 2-гидроксиэтиламиногруппу, 2-(2-гидрокси)этилоксиэтиламиногруппу, морфолинил или карбоксильную группу

В высшей степени предпочтительны продукты формул (I), (I.1), (I.2), (I.3) и (I.4), в которых Su означает циклогексан и в которых группа -O-T-Z находится в положении 4 вышеуказанного циклогексана по отношению к спиро-углероду, особенно нижеуказанные соединения

* 5-хлор-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]-1-4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-аминоэтилокси)циклогексан]-1-4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-(N-метил-N-(2-гидроксиэтил)амино)этилокси)циклогексан]-1-4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]-1-4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензил]индолин-2-он,

* 5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-карбоксиметилоксициклогексан]-1-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-карбоксиэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-1-[4-(N',N'-диэтилуреидо)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-диметиламиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-(4-этоксиперидино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро[4-(2-глициламиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он,

*5-зтокси-3-спиро-[4-(2-(N,N-
диметилглицилаино) этилокс) циклогексан]-1-[4-
(N-трет -бутилкарбамоил)-2-
метоксибензолсульфонил] индопин-2-он,

* 5-хлор-3-спиро-[4-(*n*-(3-диметиламинопропил) карбамоилметилокси) циклогексан]-1-[4(*N*-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4(2-(4-диметиламинобутиламино) этилокси) циклогексан]-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он,

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-(2-
гидроксиэтиламино)этилокси) циклогексан]-1-[4-
(N-трет -бутилкарбамоил)-2-
метоксибензопсульфонил] индолин-2-он.

* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-(-L-γ-глутамиламино
(этилокси) циклогексан)-1-[4-(N-трет -
бутилкарбамоил)-2-метокситбензолсульфонил]
индолин-2-он,

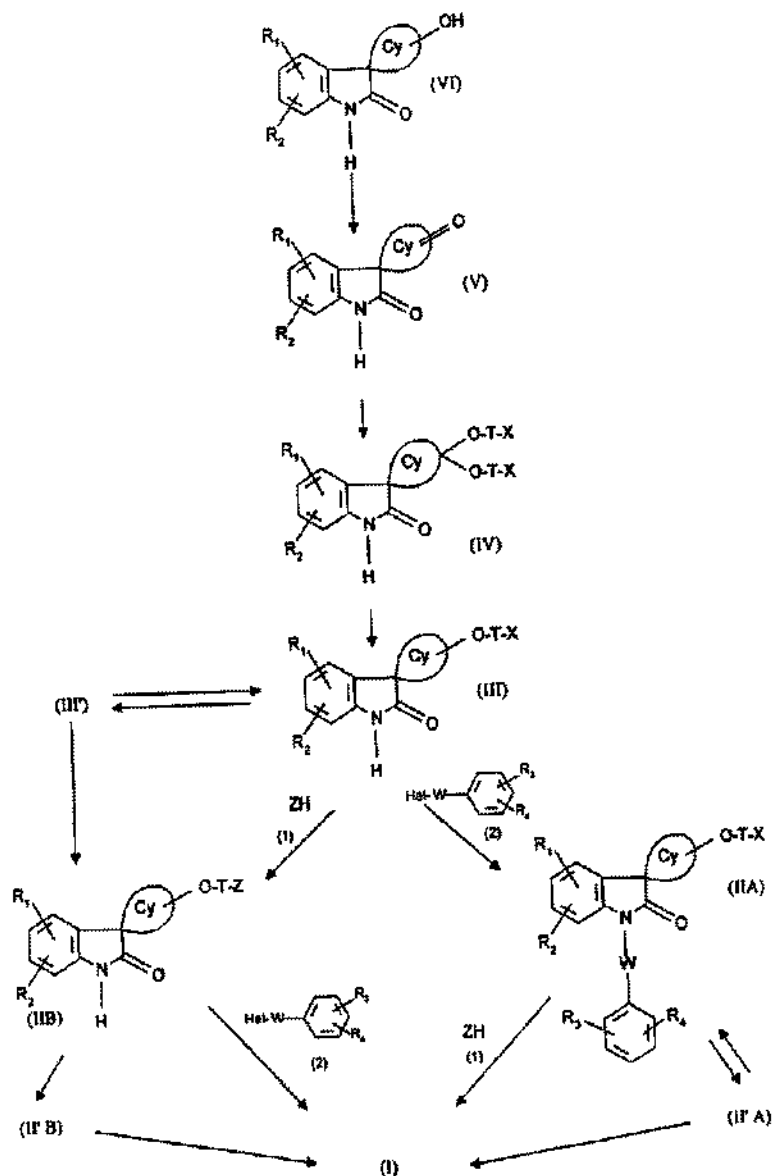
* 5-этокси-3-спиро-[4-(2-(-1-пироглутамиламино)этилокси) циклогексан]-1-[4-(Ы-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он.

* 5-этоксис-3-спиро-[4-(2-(2-(2-гидроксиэтилокси) оксиэтиламино) этилокси) циклогексан]-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он.

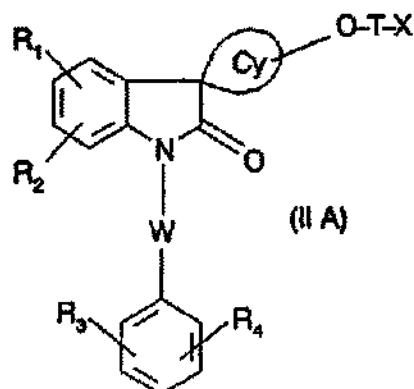
также, как их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, особенно пригодные для использования в фармацевтических композициях

Соединения согласно изобретению могут быть получены согласно нижеприводимой Схеме 1

CXEMA 1

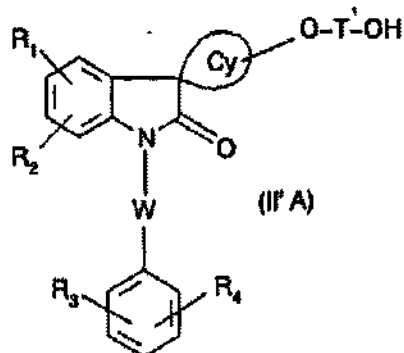


Предметом настоящего изобретения также является способ получения соединений формулы (I) согласно изобретению, отличающийся тем, что

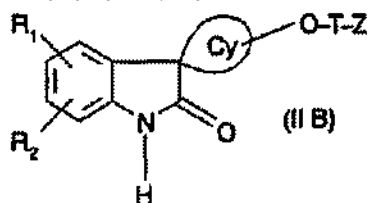


в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Cy и T имеют указанные для формулы (I) значения и где X означает нуклеофугную группу, такую, как галоген, предпочтительно бром, хлор или йод, или производное сульфокислоты, как тозилксигруппа, мезилоксигруппа, вводят во взаимодействие с производным формулы ZH (1), где Z имеет указанное для формулы (I) значение, включающим нуклеофильную функциональную группу, способную замещать X , как, например, первичный или вторичный, предпочтительно вторичный, амин, в полярных растворителях, таких, как диметилформамид, тетрагидрофуран или ацетонитрил, при температурах $0 - 120^\circ C$, или еще X означает восстанавливаемую группу, такую, как азидогруппа, которую затем восстанавливают до аминогруппы,

(2) либо, когда Z означает $-COCH_3$, соединение формулы (II' A)

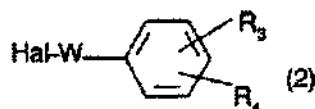


в которой R_1 , R_2 , W , R_3 , R_4 и Cy имеют указанные для формулы (I) значения и T' означает $T-CH_2-$, вводят во взаимодействие с окислителем, таким, как оксид хрома в кислотном растворителе, таком, как разбавленная уксусная кислота, при температуре от $0^\circ C$ до $100^\circ C$, бихроматы щелочных металлов или перманганаты щелочных или щелочноземельных металлов, (3) либо соединение формулы (II B)



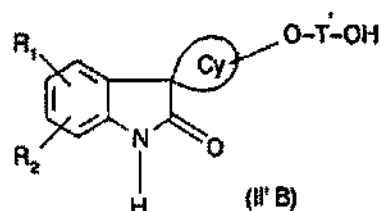
где R_1 , R_2 , Cy , T и Z имеют указанные для формулы (I) значения, вводят во взаимодействие

с соединением формулы (2)

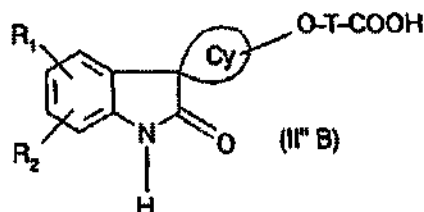


где W , R_3 и R_4 имеют указанные для формулы (I) значения и Hal означает атом галогена, в присутствии гидрида металла, как, например, гидрид натрия, или алкоголята щелочного металла, как, например, трет-бутилат калия, при температурах в диапазоне от $-40^\circ C$ до $25^\circ C$, в безводном растворителе, таком, как тетрагидрофуран,

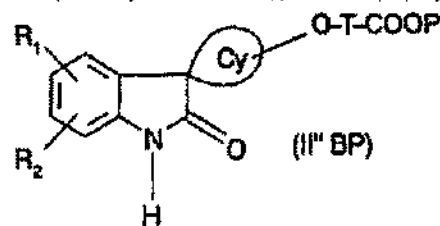
(4) либо, когда Z означает $-COOH$, соединение формулы (II' B)



в которой R_1 , R_2 и Cy имеют указанные выше для формулы (I) значения и T' означает $T-CH_2-$, вводят во взаимодействие с вышеуказанным окислителем для превращения соединения формулы (II' A) в соединение формулы (I), затем при необходимости защищают таким образом полученную кислоту формулы (II' B)



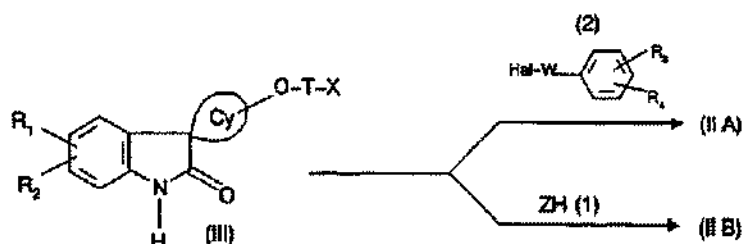
где R_1 , R_2 , Cy и T имеют указанные выше для формулы (I) значения, с помощью защитной для карбоксильной функции группы с целью получения промежуточного соединения формулы (II' BP)



где R_1 , R_2 , Cy и T имеют указанные для формулы (I) значения и P означает защитную группу, выбираемую среди алкила, такого, как трет-бутил, или бензила, и, наконец, это соединение формулы (II' BP) подвергают воздействию производного формулы (2) для получения, после удаления защитной группы, соединения формулы (I), которое при необходимости превращают в одну из его солей согласно хорошо известным специалисту способам

Соединения формул (II A) и (II B) можно получать из соединений формулы (III) согласно следующей схеме 2

СХЕМА 2



Соединения формулы (II A) могут быть получены из индолин-2-она формулы (III) путем введения его во взаимодействие с бензолсульфонилгалогенидом, когда W означает группу -SO₂-, или с бензилгалогенидом, когда W означает группу -CH₂-, в безводном растворителе, таком, как диметилформамид или тетрагидрофуран, в присутствии гидроксида металла, такого, как гидрид натрия, или алкоголята щелочного металла, как, например, трет-бутилат калия, при температурах в диапазоне от -40°C до 25°C. Соединения формулы (II A) также можно получать из спиртов формулы (II' A) согласно общеизвестным способам. Можно указать, например, системы трифенилфосфин/тетрахлорид углерода, согласно *Angew Chem Int Ed*, 14, 801 (1975), или трифенилфосфин/C(Hal)₄, где Hal означает галоген, в присутствии пиридина, согласно *Carbohydr Res*, 61, 511 (1978), или путем взаимодействия с арил- или алкилсульфонилгалогенидом в присутствии основания в инертном растворителе. Группы X могут обмениваться, например, сульфонатную группу можно превращать в галогенид-группу, такую, как иодид-группа, путем введения во взаимодействие с йодидом щелочного металла, таким, как иодид натрия, согласно *J Chem Soc*, 326 (1949). Когда X означает галоген, то галогенид формулы (II A) можно превращать в спирт формулы (II' A) путем замещения нитрат-ионом, который затем восстанавливают в присутствии металлического катализатора, такого, как палладий-на-угле, по способу,

описанному в *J Med Chem*, SB, 130-136(1995).

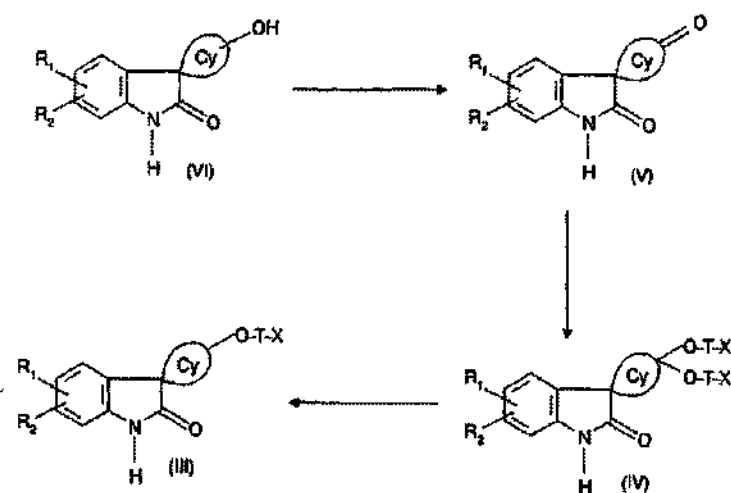
Соединения формулы (II' A) также можно получать из соответствующих индолин-2-онов формулы (III') путем введения их во взаимодействие с реагентами формулы (2) в условиях, уже описанных для превращения соединений формулы (III) в соединения формулы (II A). Спиртовую функцию соединения формулы (III') временно защищают [соединения формулы (III' P)], например, с помощью защитной группы, такой, как метил или тетрагидропиранил, согласно европейскому патенту 636608.

Соединения формулы (II B) могут быть получены из индолин-2-она формулы (III) путем замещения нуклеофугной группы X производным ZH (1), таким, как, например, первичный или вторичный амин, в полярных растворителях, таких, как диметилформамид, тетрагидрофуран и ацетонитрил, при температурах от 0°C до 120°C, в зависимости от природы нуклеофила и нуклеофуга.

Соединения формулы (II B), в которых -TZ означает -T-COOH, получают из спирта формулы (III'), где T' означает группу T-CH₂-, путем окисления спирта формулы (III') в условиях, описанных для превращения соединения формулы (II' A) в соединение формулы (II).

Соединения формулы (III) являются принципиально новыми и составляют часть изобретения. Их можно получать согласно нижеприводимой реакционной схеме 3.

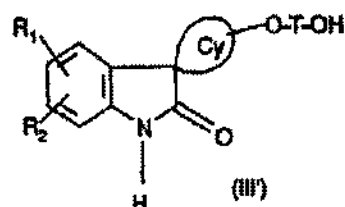
СХЕМА 3



Таким образом, индолин-2-оны формулы (III) могут быть получены путем восстановления аце-

талей формулы (IV) в мягких условиях, например, по способу, описанному в *J Org Chem*, 52, 2594-

2596 (1987), путем воздействия боргидрида цинка в присутствии триметилсиланхлорида в простых эфирах или хлорированных растворителях, таких, как, например, дихлорметан, или путем воздействия комплекса диметилсульфид BH_3 в присутствии триметилсилилтрифлата в простых эфирах или в дихлорметане, по способу, описанному в J Org Chem, 58, 6756-6765 (1993), или исходя из спиртов формулы (III')



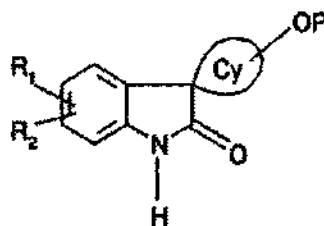
в которой R_1 , R_2 , Cy и T имеют указанные для формулы (I) значения, по способам, указанным выше для превращения соединений формулы (II'A) в соединения формулы (II A)

Ацетали формулы (IV) получают с помощью хорошо известных реакций, например, исходя из кетона формулы (V) путем введения его во взаимодействие со спиртом при использовании кислотного катализа в дегидратирующей среде. Можно осуществлять азеотропную отгонку воды или работать в присутствии молекулярных сит, согласно методике, описанной в Synthesis, 419(1972)

Кетоны формулы (V) могут быть получены из соответствующих вторичных спиртов формулы

(VI) согласно хорошо известным специалисту многочисленным способам, используя, например, окислители, такие, как оксид хрома в уксуснокислой среде или комплексы оксида хрома, такие, как пиридинийхлорхромат в инертных растворителях, таких, как этилацетат или дихлорметан, или еще путем гидролиза ацеталей формулы (IV)

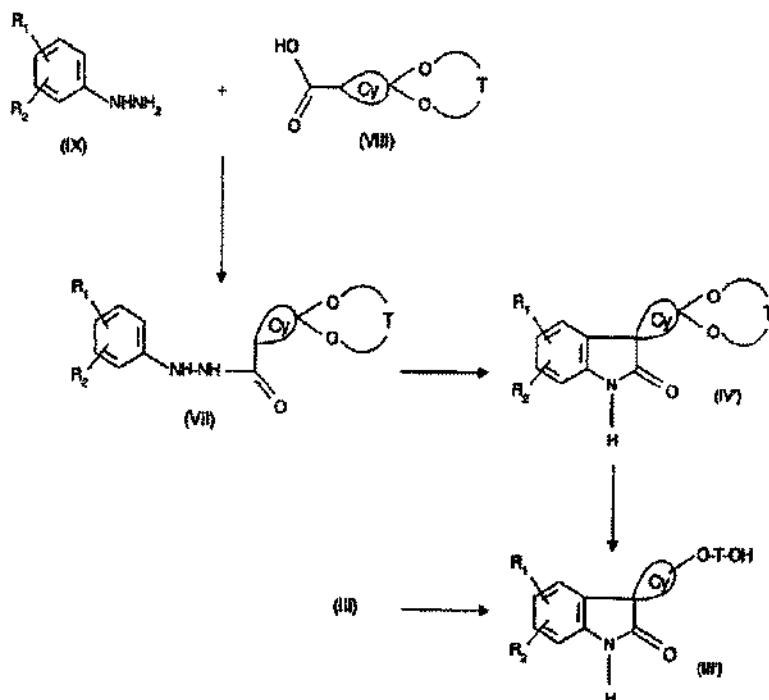
Спирты формулы (VI) могут быть получены из соответствующих соединений, гидроксильная функция которых защищена, например, метоксиметильной или тетрагидропиридинильной группой. Эти соединения описываются в европейском патенте 636608 или их получают подобным образом. Таким образом защищенные соединения формулы (XI)



подвергают гидролизу с помощью хлороводорода в спирте, таком, как метанол или этанол, или в простом эфире, таком, как тетрагидрофуран, при температурах в диапазоне от -5°C до 70°C

Соединения формулы (III') могут быть получены согласно нижеприводимой Схеме 4

СХЕМА 4



Как и в случае получения соединений формулы (III) из ацеталей формулы (IV), соединения формулы (III') можно получать из циклического ацетала формулы (IV), такого, как диоксопан, который в свою очередь получают из гидразида формулы (VII)

Галогенид формулы (III) можно также превращать в соединение формулы (III') согласно способам, уже указанным для превращения соединений формулы (II A) в соединения формулы (II'A)

Наоборот, и как в случае способов, уже указанных для превращения соединений формулы

(II'A) в соединения формулы (II A), спирты формулы (III') также можно превращать в соединения формулы (III), в которых X означает нуклеофугную группу, такую, как алкил или бензосульфатная группа, путем введения во взаимодействие с алкил- или фенилсульфонилгалогенидом в инертных растворителях в присутствии третичного амина или в пиридине

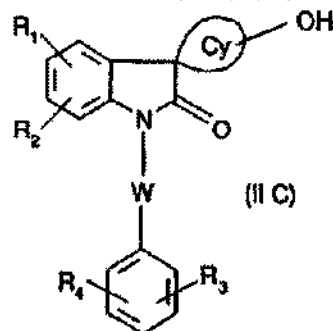
Соединения формулы (III') могут быть превращены в соединения формулы (III'P), спиртовая функция которых защищена как указано выше. Соединения формулы (III'P) с помощью вышеописанных реакций также могут быть превращены в соединения формулы (II A), в которых X означает временно защищенный спирт

Соединения формулы (IV), в которых T по крайней мере означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, могут быть получены из кетонов формулы (V) путем введения их во взаимодействие с диолом формулы HO-T-OH в условиях, указанных для превращения соединения формулы (V) в соединение формулы (IV). Соединения формулы (IV) также могут быть получены непосредственно из соответствующих гидразидов формулы (VII) по реакции Брюннера, описанной Moore R F и др., J Chem Soc, 3475-3478 (1951), например, путем нагревания в растворителях, таких, как хинолин, в присутствии оксида металла или оксида щелочноземельного металла, такого, как оксид кальция. Можно также осуществлять нагревание в инертных растворителях, таких, как тетралин, нафталин или 1,2,3,4-тетраметилбензол, согласно способу, описанному Wolff J и др., Tetrahedron, 42 (15), 4267-4272 (1986), исходя из литиевой соли, предварительно получаемой в инертном растворителе, таком, как тетрагидрофуран, при низкой температуре

Эти фенилгидразидные производные формулы (VII) могут быть получены из фенилгидразинов формулы (IX), которые представляют собой известные или получаемые по известным способам соединения, и производных карбоновых кислот формулы (VIII) таких, как сложные эфиры, хлорангидриды или смешанные ангидриды, которые получают путем реакции с алкилхлорформиатом, предпочтительно изобутилхлорформиатом, в при-

сутствии основания, согласно хорошо известным специалистам классическим способам. Кислоты формулы (VIII) известны или их получают известными способами

Альтернатива синтезу соединений формулы (I), в которых T означает $-\text{CH}_2-$ и Z означает группу $-\text{COOZ}_1$, где Z_1 означает водород, алкил с 1-3 атомами углерода или бензил, заключается в использовании спирта формулы (II C)

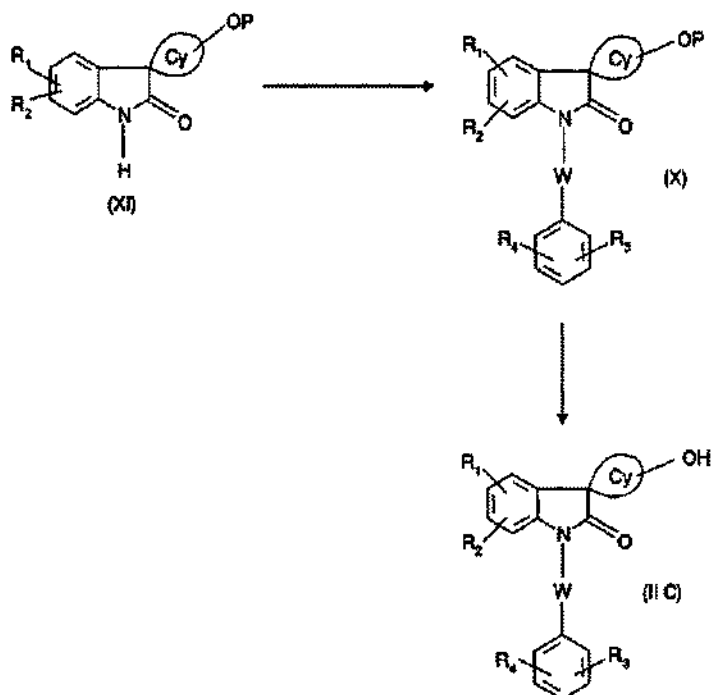


в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W и Cy имеют указанные для формулы (I) значения, причем эти спирты представляют собой известные или получаемые согласно европейскому патенту 636609 продукты, которые алкипируют с помощью эффективного алкилирующего средства, такого, как трифторметансульфонат формулы $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O-CiH}_2\text{-COOAlk}$ (3), получаемый in situ путем взаимодействия трифлата серебра с соответствующим галогенированным производным, в котором Alk означает алкил с 1-4 атомами углерода, в галогенированных растворителях, таких, как дихлорметан или тетрагидрид углерода, в присутствии основания, такого, как 2,6-ди-трет-бутилпиридин, согласно способу, описанному для получения алкилтрифторметансульфонатов в Carbohydrate Research, 44, C5 - C7 (1975)

Таким образом полученный сложный эфир может быть подвергнут реакции обмена или расщепления в уже указанных общих условиях

Спирты формулы (II C) могут быть получены согласно следующей схеме 5

СХЕМА 5



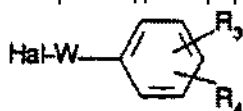
Спирты формулы (II C) могут быть получены из защищенных соединений формулы (X) путем удаления защитных групп в тех же условиях, что и в случае превращения соединений формулы (XI) в соединения формулы (VI)

Соединения формулы (X) получают из соединений формулы (XI) по способу, описанному в европейском патенте 636608, путем введения их во взаимодействие с галогенидами формулы (2) в условия, уже описанных для превращения соединений формулы (II B) в соединения формулы (I) и соединений формулы (III) в соединения формулы (II A)

Соединение формулы (I) также можно превращать в другое соединение формулы (I), содержащее полифункциональный остаток, такой, какой указан для Z, в особенности $-\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ или $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, следуя известным способам синтеза пептидов, описанным, например, в руководстве Bodansky M "Принципы синтеза пептидов", второе издание, 1993 г., и в книге Bodansky M "Химия пептидов", изд. Springer, причем эти способы позволяют избегать рацемизации асимметрических центров, которые могут быть в аминокислотах

Реагенты ZH формулы (1) являются продажными или их получают известными способами

Производные формулы (2)



также получают известными способами В особенности, бензолсульфонилгалогениды, в которых W означает $-\text{SO}_2-$ и R_3 и R_4 имеют указанные выше для формулы (1) значения, получают известными способами Так, например, 4-диметиламинобензолсульфонилхлорид получают

по способу Suenik C N и др., J Am Chem Soc, 99, 851 - 858 (1977) Вообще, бензолсульфонилгалогениды, замещенные диметиламиногруппой, известны или их получают известными способами, 4-бензилоксибензолсульфонилхлорид получают согласно европейскому патенту 229566

Алкоксибензолсульфонилхлорид получают из алкоксибензолсульфоната натрия, который в свою очередь получают путем воздействия алкилгалогенида на гидроксibenзолсульфонат натрия

Бензолсульфонилгалогениды получают, согласно Col Czechoslov Chem Commun, 49, 1184 (1984), исходя из производных анилина, замещенных одной и той же группой, причем вышеуказанные производные анилина в свою очередь получают из соответствующих нитропроизводных

Бензолсульфонилгалогенид формулы (2), где заместитель в положении 4 означает, группу $-\text{NHCON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, может быть получен путем воздействия хлорсульфоновой кислоты на N,N'-диэтил-N-фенилмочевин, которую в свою очередь получают путем взаимодействия анилина с диэтилкарбамоилхлоридом

В случае, где R_3 и R_4 обозначают N-замещенный карбамоил, можно конденсировать соединение формулы (2), в котором R_3 является предшественником карбоновой кислоты, таким, как N-бензилкарбамоил, удалять защитную группу путем гидрогенолиза, затем конденсировать с желательным амином, или еще получать непосредственно соединение формулы (2), в котором R_3 имеет целевое значение Обычно исходят из корректно выбранных анилинов, которые в свою очередь получают путем восстановления соответствующих нитропроизводных

Анилины диазотируют в классических условиях с помощью азотистой кислоты и вводят во

взаимодействие с SO_2 в присутствии хлорида двухвалентной меди согласно способу, описанному в *J Heterocyclic Chem*, 23, 1253(1986)

Бензилгалогениды, в которых W означает $-\text{CH}_2-$, известны или их получают известными способами. Например, можно указать J V Rajanbabu, *J Org Chem*, 51, 1704-1712 (1986) и публикации, цитированные в европейском патенте 636609

Вообще, галогенметилбензольные производные могут быть получены путем воздействия N-галогенсукцинимидов на соответствующие метилбензольные производные и согласно европейскому патенту 229566

Реакцию проводят в растворителе, таком, как тетрагидрид углерода, в присутствии дибензилпероксида. Галогенметилбензольное производное также можно получать из соответствующего гидроксиметилбензольного производного путем воздействия трибромид фосфора в простом эфире или путем воздействия тионилхлорида

Соединения формулы (3) получают из алкилоацетата и соли трифторметансульфокислоты, такой, как соль серебра, согласно *Chem Reviews*, 77 (1977)

Четвертичные аммониевые производные, N-окисные производные, S-окисные производные и сульфоны соединений формулы (I) составляют часть изобретения и их получают классическим путем, соответственно, путем взаимодействия с алкилгалогенидом, окисления пероксидом водорода или надкислотой, такой, как надуксусная кислота или m-хлорнадбензойная кислота, в инертных растворителях

Соединения формулы (I) могут содержать аминогруппы или кислотные группы, которые могут быть превращены в амидные функции путем взаимодействия, соответственно, с производными кислот или амидов, которые могут включать асимметрические атомы углерода. Тогда используют не вызывающие рацемизации реакции сочетания, хорошо известные специалисту, особенно в синтезе пептидов, и сведения на этот счет можно получить в следующих литературных источниках: Wunsch E "Методы органической химии (синтез пептидов)", 15, том 1+2, изд Thieme, Штутгарт, 1974 г, или Jones J H, "Пептиды", 1, 65-104, Gross E, Meienhofer J, Academic Press, 1979 г, или M Bodansky "Принципы синтеза пептидов и химия пептидов", изд Springer, 1993 г

Соединения вышеприведенной формулы (I) также включают такие, в которых один или несколько атомов водорода, углерода или галогена, особенно хлора или фтора, заменены их радиоактивным изотопом, например, тритием или углеродом-14. Такие маркированные (меченые) соединения пригодны в качестве лигандов рецепторов для научно-исследовательских работ в отношении метаболизма или фармакокинетики, а также в биохимических испытаниях

Сродство соединений согласно изобретению к рецепторам V_1 вазопрессина определяют *in vitro*, используя способ, описанный Lynch C J и др, *J Biol Chem*, 260 (5), 2844-2851 (1985). Этот способ состоит в изучении вытеснения меченого тритием вазопрессина фиксированного в сайтах V_1 мембран печени крысы

Точно также, сродство соединений формулы (I) согласно изобретению к рецепторам окситоцина определяют *in vitro* по вытеснению меченого радиоактивным йодом аналога окситоцина, фиксированного на рецепторах мембранного препарата грудных желез беременных крыс, согласно способу, близкому к таковому, описанному Elands J и др, *Eur J Pharmacol*, 141, 197-207 (1987)

Сродство соединений формулы (I) согласно изобретению к рецепторам V_2 определяют на мембранном препарате бычьей почки по способу, разработанному Crause P и др, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 28, 529-541 (1982), и Stassen F L, и др, *J Pharmacol Exp Ther*, 233, 50-54 (1982)

Соединения согласно изобретению ингибируют фиксацию меченого тритием аргининвазопрессина на рецепторах мембранного препарата IK_{50} соединений согласно изобретению незначительные, обычно составляющие от 10^{-5} до 10^{-9} моль

Агонистическую или антагонистическую активность по отношению к рецепторам вазопрессина соединений согласно изобретению, вводимых перорально, оценивают у крыс (линии Sprague-Dawley) с нормальным водным балансом по способу, описанному в Br J Pharmacol, 105, 787-791 (1992). Диуретический эффект, наблюдаемый обычно для соединений формулы (I) и, для некоторых из этих соединений, в дозах ниже или равных 10 мг/кг, показывает, что соединения формулы (I) представляют собой ряд эффективных антагонистов V_2

Соединения согласно изобретению активны после введения различными путями, особенно перорально

Не наблюдают никакого симптома токсичности в случае этих соединений в фармакологически эффективных дозах их токсичность, следовательно, приемлема для их использования в медицине в качестве лекарственных средств

Соединения согласно изобретению позволяют либо сводить к минимуму, либо ингибировать селективным образом воздействия вазопрессина и/или окситоцина. Из этих соединений антагонисты рецепторов вазопрессина могут оказывать влияние на регуляцию центрального и периферического круга кровообращения, особенно коронарного кровообращения, почечного кровообращения и желудочного кровообращения, также, как на водную регуляцию и высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ). Агонисты вазопрессина предпочтительно могут заменять вазопрессин или его аналоги при лечении несахарного диабета, они также могут быть использованы при лечении энуреза и при регуляции гемостаза, лечение гемофилии, болезни Виллебранда, в качестве антидота тромбоцитарных агрегатов (Laszlo F A, *Pharmacol Rev*, 43, 73-108 (1991), *Drug Investigation*, 2 (дополнение 5), 1-47 (1990)). Что касается самих гормонов, то вазопрессин и окситоцин, также, как некоторые из их пептидных или непептидных аналогов используют в терапии и показана их эффективность ["Вазопрессин", Gross P и др, изд John Libbey Eurotext, 1993 г, в особенности с 243-257, Laszlo F A, "Клинические

перспективы для антагонистов вазопрессина" Drug News Perspect, 6 (8), 1993, North W G, J Clin Endocrinol, 73, 1316 - 1320 (1991), Legros J J и др, Prog Neuro-Pharmacol Biol Psychiat, 12, 571-586 (1988), Andersson K E и др, Drugs Today, 24, (7), 509-528 (1988), Stump D L и др, Drugs, 39, 38-53 (1990), Calabiano S и др, Drugs Future, 13, 25-30 (1988), Mura Y и др, Clin Nephrol, 40, 60-61 (*993), Faseb J, 8 (5), A587 3398 (1994)]

Этот тип молекул-антагонистов V_2 с акваретическим профилем обладает широким диапазоном терапевтических показаний и представляет собой основное новшество при лечении сердечной недостаточности, гипонатриемии, нарушений водного баланса, удержания воды, и т.д. Этот тип соединения предпочтительно может заменять классические диуретики при любых патологиях, где их рекомендуют человеку и животному. Также можно предусматривать лечение гипертонии с помощью таких молекул в сочетании с гипотензивными средствами других терапевтических классов, как, например, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензина или еще антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, соединения согласно изобретению особенно пригодны при лечении поражений центральной и периферической нервных систем, сердечнососудистой системы, эндокринной и относящейся к печени системы, почечной сферы, желудочной и кишечной и легочной сферы, в офтальмологии и при нарушениях сексуального поведения у человека и животных.

Следовательно, предметом настоящего изобретения также являются фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой (приемлемого) соли, сольвата или гидрата, и соответствующие эксципиенты.

Эксципиенты выбирают в зависимости от фармацевтической формы и желательного способа введения.

В фармацевтических композициях настоящего изобретения для перорального, подъязычного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, локального, интритрахеального, интритриносного, чрескожного, ректального или интритриглазного введения, действующие начала вышеприведенной формулы (I), или их возможные соли, сольваты и гидраты, могут вводиться в унитарных формах введения, в смеси с классическими фармацевтическими носителями, животным и людям для профилактики или лечения вышеуказанных нарушений или заболеваний. Соответствующие унитарные формы введения включают пероральные формы, такие, как таблетки, желатиновые капсулы с лекарством, порошки, гранулы и пероральные растворы или суспензии, подъязычные, трансбуккальные, интритрахеальные, интритриносные формы введения, подкожные, внутримышечные или внутривенные формы введения и ректальные формы введения. Для локального применения можно использовать соединения согласно изобретению в кремах, мазях, лосьонах или примочках для глаз.

Для достижения желательного профилактиче-

ского или терапевтического эффекта дозу действующего начала можно изменять от 0,1 до 50 мг на кг массы тела и в день.

Каждая разовая доза может содержать 0,5 - 1000 мг, предпочтительно 1 - 500 мг, активных ингредиентов в комбинации с фармацевтическим носителем. Эту разовую дозу можно вводить 1 - 5 раз в день, чтобы ввести суточную дозу 0,5 - 5000 мг, предпочтительно 1 - 2500 мг.

Когда готовят твердую композицию в виде таблеток, действующее начало смешивают с фармацевтическим эксципиентом, таким, как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, гуммиарабик или аналогичные вещества. Таблетки можно покрывать оболочкой из сахарозы, производного целлюлозы или других соответствующих веществ или еще можно их обрабатывать таким образом, чтобы они обладали пролонгированной или замедленной активностью и непрерывно высвобождали заданное количество действующего начала.

Лекарственную форму в виде желатиновых капсул с лекарством получают путем смешения активного ингредиента с разбавителем и заполнения полученной смесью мягких или твердых желатиновых капсул.

Лекарственная форма в виде сиропа или эликсира или для введения в виде капель может содержать активный ингредиент вместе с подслащающим, предпочтительно некалорийным, веществом, метилпарабеном и пропилпарабеном в качестве антисептика, также, как с придающим вкус компонентом и соответствующим красителем.

Диспергируемые в воде порошки или гранулы могут содержать активный ингредиент в смеси с диспергаторами или смачивателями, или с суспендирующими агентами, как поливинилпирролидон, точно также, как с подслащающими веществами или корректирующими неприятный вкус лекарства компонентами.

Для ректального введения используют суппозитории, которые получают со связующими, плавящимися при ректальной температуре, как, например, масло какао или полиэтиленгликоль.

Для парентерального введения используют водные суспензии, солевые изотонические растворы или стерильные и вводимые путем инъекции растворы, которые содержат фармацевтически приемлемые диспергаторы и/или смачиватели, как, например, пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Действующее начало также может быть использовано для приготовления лекарственной формы в виде микрокапсул, при необходимости вместе с одним или несколькими носителями или добавками, или еще с матрицами, такими, как полимер или циклодекстрин (пластырь, формы с пролонгированным высвобождением).

Композиции согласно изобретению могут быть использованы для лечения или профилактики различных вазопрессинзависимых или окситоцинзависимых заболеваний, также, как при дисфункциях выделения вазопрессина или окситоцина, для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как гипертония, легочная гипертония, сердечная недостаточность,

циркуляторная недостаточность, инфаркт миокарда, атеросклероз или коронарный вазоспазм, в особенности у курильщика, нестабильные стенокардии и чрезкожная внутрипросветная коронарная ангиопластика (РТСА), ишемия сердца, нарушения гемостаза, особенно гемофилия, болезнь Виллебранда, для лечения или профилактики поражений центральной нервной системы, например, мигрень, церебральный вазоспазм, апоплексия, отеки мозга, депрессия, беспокойство, булимия, психотические состояния, нарушения памяти, для лечения или профилактики нефропатий и дисфункций почек, как отеки, почечный вазоспазм, некроз коркового вещества, нефротический синдром, гипонатриемия, гипокалиемия, диабет, синдром Шварца-Бартера или почечный литиаз, для лечения или профилактики заболеваний желудочной системы, как желудочный вазоспазм, портальная гипертензия, цирроз печени, язвы, патологии рвот, например тошнота, включая тошноту, вызываемую химиотерапией, укачивание, или еще аномальная секреция антидиуретического гормона (SIADH), несахарный диабет и энурез, для лечения или профилактики заболеваний печеночной системы, как циррозы печени, для лечения или профилактики абдоминальных асцитов и любых нарушений, провоцируемых аномальным удерживанием воды, для лечения или профилактики нарушений функционирования надпочечников (болезнь Кушинга) и в особенности гиперкортицизма и гиперальдостеронемии. Соединения согласно изобретению также могут быть использованы для лечения нарушений сексуального поведения, в случае избытка или превышения веса и при ожирении, предпочтительно заменяя классические диуретики, уже используемые при этом показании. У женщин композиции согласно изобретению могут быть использованы для лечения дисменореи или преждевременных родов. Композиции согласно изобретению также можно использовать для лечения рака легких, малых клеток, гипонатриемических энцефалопатий, болезни Рейно, болезни Меньера, легочного синдрома, глаукомы и для предупреждения катаракты, а также для послеоперационных лечений, особенно после абдоминальной, сердечной или вызывающей кровотечение хирургии.

Композиции согласно настоящему изобретению кроме, продуктов вышеприведенной формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, могут содержать другие действующие начала, которые могут быть пригодны для лечения вышеуказанных нарушений или заболеваний.

Таким образом, предметом настоящего изобретения также являются фармацевтические композиции, содержащие несколько действующих начал в комбинации друг с другом, одним из которых является предлагаемое согласно изобретению соединение.

Так, согласно настоящему изобретению, можно получать фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно изобретению в комбинации с соединением, воздействующим на ренин-ангиотензиновую систему, таким, как ингибитор ангиотензина II, ингибитор ренина. Соеди-

нение согласно изобретению также можно комбинировать, например, с периферическим сосудорасширяющим средством, кальциевым ингибитором, бета-блокатором, альфа-1-блокатором или диуретиком. Такие композиции пригодны в особенности для лечения гипертонии или сердечной недостаточности. Также можно комбинировать два соединения согласно изобретению специфический антагонист рецептора V_1 со специфическим антагонистом окситоцина или антагонист V_1 с антагонистом V_2 или антагонист V_2 с агонистом V_1 .

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат продукт вышеуказанных формул (I 1), (I 2), (I 3) или (I 4) или одну (одну) из его фармацевтических приемлемых солей, сольватов или гидратов. Каждое из этих соединений также может находиться в комбинации со специфическим антагонистом ангиотензина II, предпочтительно с ирбесартаном.

Эти комбинации позволяют усилить терапевтические активности соединений согласно изобретению.

Нижеследующие Препаративные примеры и Примеры иллюстрируют изобретение, однако, не ограничивая его объема охраны.

Спектры ядерного магнитного резонанса снимают в гексадеутерированном диметилсульфоксиде, если не указано ничего другого, при 200 МГц и химические сдвиги выражают в миллионных долях (м.д.).

Нижеиспользуемые аббревиатуры имеют следующее значение: s = синглет, d = дуплет, m = мультиплет, t = триплет, q = квинтет.

Препаративный пример 1. Спирты формулы (VI)

5-этокси-3-спиро-(4-гидроксициклогексан) индолин-2-он. Соединение (VI 1)

Раствор 22г 5-этокси-3-спиро-(4-метоксиметилоксициклогексан) индолин-2-она, полученного согласно европейскому патенту 636608, в 130 мл метанола и 9 мл концентрированной (36%-ной) соляной кислоты нагревают в течение трех часов при температуре 40°C. Реакционную смесь охлаждают, затем осадок последовательно отсасывают, промывают диэтиловым эфиром и высушивают, получая полярный изомер целевого продукта, т.пл. - 225°C. К фильтрату добавляют 50 мл воды, после чего последовательно выпаривают метанол, остаток экстрагируют дихлорметаном, органические фазы промывают водой, сушат и выпаривают, получая целевой продукт в виде смеси изомеров, т.пл. = 170°C.

5-хлор-3-спиро-(4-гидроксициклогексан) индолин-2-он. Соединение (VI 2)

Следуют вышеприведенной методике, исходя из 5-хлор-3-спиро-(4-метоксиметилоксициклогексан) индолин-2-она, полученного из 5-хлориндолин-2-она согласно способу, описанному в европейском патенте 636608. После экстракции дихлорметаном целевой продукт выделяют в виде смеси изомеров, т.пл. = 260°C.

Препаративный пример 2. Кетоны формулы (V)

5-этокси-3-спиро-(4-оксоциклогексан)индолин-

2-он Соединение (V 1)

3 8г 5-хлор-3-спиро-(4-гидроксициклогексан) индолин-2-она (VI 1) (смесь изомеров) и 5 8мл пиридина растворяют в 250мл этилацетата и добавляют 6 3г пиридинийхлорхромата, адсорбированного на 29г нейтрального оксида алюминия. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов при температуре 25°C, после чего отфильтровывают и выпаривают растворитель из фильтра. После перекристаллизации из толуола в присутствии активного угля выделяют 3 4г целевого продукта, т.пл. = 168°C

5-хлор-3-спиро-(4-оксоциклогексан) индолин-2-он Соединение (V 2)

Это соединение получают по методике, указанной для получения соединения (V 1), исходя из 5-хлор-3-спиро-(4-гидроксициклогексан) индолин-2-она (VI 2), т.пл. = 220°C

Препаративный пример 3 Ацетали формулы (IV)

5-этокси-3-спиро-[4,4-ди-(2-хлорэтилокси)циклогексан]индолин 2-он

Соединение (IV 1)

3г 5-этокси-3-спиро-(4-оксоциклогексан) индолин-2-она (V 1) растворяют в 30мл толуола и добавляют 4,6мл 2-хлорэтанола, 20г молекулярного сита 5 Ангстрем и 0,22г метансульфокислоты. Реакционную смесь медленно перемешивают в течение 18 часов при температуре 20°C, затем отфильтровывают и молекулярное сито промывают дихлорметаном. Растворитель выпаривают, затем целевой продукт кристаллизуют из диэтилового эфира, т.пл. = 170°C

5-этокси-3-спиро-[4,4-ди-(3-хлорпропилокси)циклогексан] индолин-2-он

Соединение (IV 2)

Следуют методике, указанной для получения соединения (IV 1), исходя из того же самого кетона (V 1) и 3-хлорпропанола, т.пл. = 147°C

5-хлор-3-спиро-[4 4-ди-(2-хлорэтилокси) циклогексан] индолин-2-он

Соединение (IV 3)

Следуют методике, указанной для получения соединения (IV 1), исходя из соединения (V 2) и 2-хлорэтанола, т.пл. = 174°C

Препаративный пример 4 Производные формулы (III)

5-этокси-3-спиро-[4-(хлорпропилокси) циклогексан] индолин-2-он (смесь изомеров) Соединение (III 1)

При температуре 0°C, 2,2мл 0,29М раствора боргидрида цинка в диэтиловом эфире (получают по способу, описанному в Chem Pharm Bull, 32 (4), 1411-1415 (1984)) медленно добавляют к раствору 0,55г ацетата (IV 2) в 3мл дихлорметана, затем 0,34мл триметилхлорсилана. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов при температуре 20°C, затем последовательно добавляют 10мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом и органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия. После высушивания над сульфатом магния и выпаривания получают 0,4г масла, которое хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 8/2). Выделяют целевой про-

дукт (смесь изомеров) в виде смолы

¹H-ЯМР-спектр, дейтерохлороформ, 200МГц 7,75 (s, 1H), 7,03 (d, 0,25H), 6,83 (d, 0,75H), 6,79-6,65 (m, 3H), 4,06-3,9 (q, 2H), 3,72-3,58 (m, 4H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,18-1,53 (m, 10H), 1,37 (t, 3H)

5-этокси-3-спиро-[4-(2-хлорэтилокси) циклогексан] индолин-2-он (смесь изомеров) - Соединение (III 2)

Следуют методике, указанной для получения соединения (III 1), исходя из соединения (IV 1)

¹H-ЯМР -спектр, дейтерохлороформ, 200МГц 8 (s, 1H), 6,85-6,63 (m, 3H), 4,03-3,93 (q, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 3H), 2,21-1,55 (m, 8H), 1,4 (t, 3H)

5-хлор-3-спиро-[4-(2-хлорэтилокси) циклогексан] индолин-2-он (смесь изомеров) Соединение (III 3)

Следуют методике, указанной для получения соединения (III 1), исходя из соединения (IV 3)

¹H-ЯМР -спектр, гексадейтеродиметилсульфоксид, 200МГц 10,49 (s, 0,25H), 10,39 (s, 0,75H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,16 (d, 1H), 6,81-6,77 (d, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 1,96-1,61 (m, 8H)

5-этокси-3-спиро-[4-(2-тозилокси)циклогексан] индолин 2-он Соединение (III 4) При температуре 0°C, 17,97г тозилхлорида добавляют к 19,25г соединения (III 1), описанного в Препаративном примере 10, в 130мл пиридина. Перемешивают в течение трех часов при температуре 20°C. Реакционную смесь выливают в 650мл воды, затем перемешивают в течение 30 минут. После фильтрации, промывки водой и высушивания при температуре 40°C в вакууме в присутствии фосфорного ангидрида, выделяют 28,06г целевого продукта. Продукт, полученный из полярного изомера (III 1), плавится при 152°C

Препаративный пример 5 Производные формулы (II A)

5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-хлорэтилокси)циклогексан] индолин-2-он (смесь изомеров)

Соединение (II A 1)

0,29г трет-бутилата калия добавляют к охлажденному до температуры -60°C раствору 0,75г хлорированного производного (III 2) и 0,75г 4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-

метоксибензолсульфонилхлорида в 90мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь оставляют стоять для повышения температуры до 20°C, перемешивают в течение двух часов, затем добавляют 30мл 15%-ного раствора хлорида натрия и последовательно экстрагируют этилацетатом, органические фазы промывают 15%-ным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 85/15), выделяя целевой продукт в виде смолы

¹H-ЯМР-спектр, гексадейтеродиметилсульфоксид, 200МГц 8 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,04 (s, 0,75H), 6,85 (m, 1,25H), 4,0 (q, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 8H), 1,34 (s, 9H), 1,28 (t, 3H)

5-этокси-1-[4-(N',N'-диэтилуреидо)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-

тозилоксиэтил]циклогексан]индолин-2-он Соединение (II A 2)

При температуре 0°C, 0,25г тозилхлорида добавляют к раствору 0,18мл триэтиламина и 0,25г 5-этокси-1-[4-(N',N'-диэтилуридо)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-гидроксиэтилокси)циклогексан]индолин-2-она (получают согласно европейскому патенту 0636608) в 3мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 часов при температуре 20°C, добавляют 10мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, затем последовательно экстрагируют этилацетатом, органические фазы сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 95/5), т.пл = 80°C

5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-тозилоксиэтилокси)циклогексан]индолин-2-он Соединение (II A 3)

Следуя методике, указанной для получения соединения (II A 2), и исходя из 5-этокси-1-[4-(2-гидроксиэтилокси)циклогексан]индолин-2-она, или путем воздействия 4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонилхлорида на соединение (III 4) в условиях, описанных для получения соединения (II A 1), получают целевой продукт, т.пл = 142°C

Препаративный пример 6 Спирты формулы (II A)

5-этокси-3-спиро-[4-(2-гидроксиэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он Соединение (II A 1)

а) 5-этокси-3-спиро-[4-(2-нитрооксиэтилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он Соединение (II A 1) Смесь 0,8г соединения (II A 1), 0,8г нитрата серебра и 0,25г иодида натрия в 10мл ацетонитрила кипятят с обратным холодильником в течение 48 часов. Соли отфильтровывают и растворители выпаривают. Выделяют целевой продукт путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 80/20), т.пл = 80°C (гидрат)

б) 0,5г вышеполученного нитрата, 0,5мл циклогексана, 0,5г 10%-ного паппадия-на-угле в 15мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение часа, затем катализатор отфильтровывают, выпаривают растворитель из фильтрата и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя дихлорметаном, затем смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 99/1). Выделяют смесь изомеров целевого продукта, т.пл = 120°C (полугидрат), затем полярный изомер, который кристаллизуют из смеси диизопропилового эфира с этилацетатом (в объемном соотношении 1/1), т.пл = 189°C (гидрат)

5-этокси-3-спиро-[4-(3-гидроксипропилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он Соединение (II A 2)

а) 5-этокси-3-спиро-[4-(3-метоксиметилоксипропилокси)циклогексан]-1-[4-(N-трет-амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он

По методике, описанной в Препаративном примере 5, 5-этокси-3-спиро-[4-(3-метоксиметилоксипропилокси)циклогексан]индолин-2-он (III 2P) из Препаративного примера 10 конденсируют с N-трет-амилкарбамоил-2-метоксисульфонилохлоридом, получая целевой продукт, который используют таким, какой есть, в следующей стадии

б) Смесь 0,5г полученного в стадии а) соединения в 1,5мл метанола и 0,2мл концентрированной (36%-ной) соляной кислоты нагревают при температуре 50°C в течение часа. Добавляют 5мл воды, экстрагируют этилацетатом, затем растворители выпаривают, и после хроматографии остатка на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 1/1), выделяют целевой продукт, т.пл = 120°C

Препаративный пример 7 Индолин-2-он формулы (II b)

5-хлор-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-он (смесь изомеров) Соединение (II B 1)

Смесь 0,57г соединения (III 3), 0,5г морфолина и 0,27г иодида натрия в 6мл диметилформамида нагревают в течение 24-х часов при температуре 85°C. К реакционной смеси добавляют 10мл воды и 10мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, затем последовательно экстрагируют два раза этилацетатом, органические фазы сушат над сульфатом магния, выпаривают растворитель и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 98/2), и получают 0,5г целевого продукта в виде масла

¹H-ЯМР 10,4 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,2 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 3,6 (м, 7H), 2,4 (м, 6H), 1,9-1,6 (м, 8H)

5-этокси-3-спиро-[4-(2-N-трет-бутилоксикарбонил-N-(бензилоксикарбонилметил)аминоэтилокси)циклогексан]индолин-2-он (смесь изомеров) Соединение (II B 2)

1,5г тозилата (III 4) (смесь изомеров), 0,66г гидрохлорида бензилглицината и 0,35г карбоната натрия в 80мл ацетонитрила нагревают в течение 48 часов при температуре 60°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают с помощью 40мл этилацетата, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 99/1) и выделяют остаток, который растворяют в 20мл диоксана. При температуре 5°C добавляют 0,13г оксида магния и 0,539г ди-трет-бутилдикарбоната в виде раствора в 10мл диоксана и перемешивают в течение 16 часов при температуре 20°C. Растворитель выпаривают, остаток обрабатывают этилацетатом, органическую фазу промывают последовательно буферным раствором с pH = 2, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают

После очистки путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном (в объемном соотношении 5/5), получают целевой продукт в виде смолы

¹H ЯМР 10,12 (s, 0,3H), 10,03 (s, 0,7H), 7,30 (m, 5H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,14 (s, 0,7H), 5,12 (s, 0,3H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (q, 2H), 3,3 à 3,6 (m, 5H), 1,4 à 2,1 (m, 8H), 1,2 à 1,4 (m, 12H)

5-этокси-3-спиро-[4-(2-аминоэтилокси)циклогексан] индолин-2-он

Смесь 1,5г соединения (III 4) {получают из полярного изомера (III' 1)}, 0,23г азидата натрия в 15мл диметилформамида нагревают в течение 16 часов при температуре 50°C. Добавляют 30мл воды, экстрагируют два раза этилацетатом. Органические фазы сушат над сульфатом натрия, растворитель частично выпаривают при пониженном давлении до объема около 20мл. Этот раствор гидролизуют при температуре 60°C при давлении 10⁶ Па в присутствии 0,6г катализатора Линдлара (палладий-на-карбонате кальция). Катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 90/10). После перекристаллизации основания из этилацетата, затем хлоргидратации в этилацетате, получают гидрохлорид-гидрат целевого продукта, т пл = 168°C. б) К 0,27г полученного выше соединения в 20мл диоксана при температуре около +5°C последовательно добавляют 0,4мл 2н раствора гидроксида натрия, 0,05г оксида магния и 0,19г ди-трет-бутилкарбоната в виде раствора в 7мл диоксана. После перемешивания в течение двух часов при температуре 20°C растворитель выпаривают, остаток затем обрабатывают с помощью 10мл этилацетата, органическую фазу промывают последовательно буферным раствором с pH = 2, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой. Сушат над сульфатом натрия, растворитель выпаривают и получают целевой продукт в виде смолы.

¹H ЯМР 10,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,92 (q, 2H), 3,55-3,35 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,05-1,45 (m, 8H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (t, 3H)

Препаративный пример 8. Гидразиды формулы (VII)

N'-(4-этоксифенил)-4,4-этилендиоксициклогексан карбогидразид
Соединение (VII 1)

При температуре -40°C, 1,65мл изобутилхлорформиата добавляют к смеси 2,63г 4,4-этилендиоксициклогексаноата натрия в 20мл тетрагидрофурана, затем 1,8мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при температуре 0°C, после чего при температуре -20°C добавляют 2,4г 4-этоксифенилгидразингидрохлорида, реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при температуре 0°C, затем добавляют 100мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы промывают последовательно водой, раствором гидросульфата калия (pH = 2), насыщенным раствором карбоната калия, сушат над сульфатом магния и выпаривают. После кристаллизации из

диэтилового эфира получают целевой продукт, т пл = 158°C

N'-фенил-4,4-этилендиоксициклогексанкарбогидразид. Соединение (VII 2). Таким же образом получают соединение (VII 2) исходя из фенилгидразина, т пл = 158°C

Препаративный пример 9. Ацетали формулы (IV)

5-этокси-3-спиро-(4-4-этилендиоксициклогексан) индолин-2-он. Соединение (IV' 1)

При температуре -50°C, 2,15мл 1,6М раствора бутиллития в гексане добавляют к суспензии 1г гидразида (VII 1) в 16мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут и добавляют 16мл тетралина. Тетрагидрофуран отгоняют и смесь нагревают в течение 45 минут при температуре 180°C. Затем при комнатной температуре добавляют 20мл этилацетата, после чего последовательно промывают водой, органическую фазу сушат над сульфатом магния, растворители отгоняют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью циклогексан с этилацетатом (в объемном соотношении 7/3). Целевой продукт выделяют путем кристаллизации из диэтилового эфира, т пл = 163°C

Тот же продукт также получают путем взаимодействия 5-этокси-3-спиро-(4-оксоциклогексан) индолин-2-она (соединение V 1) с этиленгликолем в циклогексане в присутствии молекулярного сита 5 Ангстрем и п-толуолсульфокислоты в качестве катализатора.

5-этокси-3-спиро-(4-4-пропилендиоксициклогексан) индолин-2-он. Соединение (IV 2)

Следуют методике, описанной выше для получения соединения (IV' 1), исходя из соответствующего гидразида, или соединение получают путем взаимодействия 5-этокси-3-спиро-(4-оксоциклогексан) индолин-2-она (соединение V 1) с пропан-1,3-диолом в циклогексане в присутствии молекулярного сита 5 Ангстрем и п-толуолсульфокислоты в каталитическом количестве, т пл = 216°C

3-спиро(4,4-этилендиоксициклогексан) индолин-2-он. Соединение (IV 3)

Следуют методике, описанной выше для получения соединения (IV' 1), исходя из соответствующего гидразида (VII 2), т пл = 218°C

Препаративный пример 10. Спирты формул (III') и (III' P)

5-этокси-3-спиро-[4-(2-гидроксиэтилокси) циклогексан] индолин-2-он. Соединение (III' 1)

При температуре 0°C, 20,2мл 0,25М раствора боргидрида цинка в диэтиловом эфире (получают по способу, описанному в Chem Pharm Bull, 32 (4), 1411-1415 (1984)) медленно добавляют к 3,1г ацетала (IV 1), в 20мл дихлорметана, затем добавляют 2,8мл триметилсиланхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов при температуре 20°C, затем добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и последовательно выпаривают растворители, экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и остаток очищают путем

хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 67/34). Выделяют смесь изомеров целевого продукта, затем полярный изомер, который кристаллизуют из диэтилового эфира, $t_{пл} = 125^{\circ}\text{C}$.

5-этокси-3-спиро-[4-(3-гидроксипропилокси)циклогексан]индолин-2-он

Соединение (III' 2)

Следуют методике, указанной выше для получения соединения (III' 1), исходя из ацетата (IV 2), и получают полярный изомер целевого продукта, $t_{пл} = 180^{\circ}\text{C}$ (полугидрат).

5-этокси-3-спиро-[4-(3-метоксиметилоксипропилокси)циклогексан]индолин-2-он Соединение (III' 2 Р)

В течение 24-х часов при комнатной температуре перемешивают раствор 1г 5-этокси-3-спиро-[4-(3-гидроксипропилокси)циклогексан]индолин-2-она (III' 2), 7,7мл диметоксиэтана, 0,065г бромида лития и 0,07г п-толуолсульфокислоты в 15мл дихлорметана и затем добавляют 10мл насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу отделяют и сушат над сульфатом магния, растворитель отгоняют и после хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 1/1) получают полярный изомер целевого продукта, $t_{пл} = 89^{\circ}\text{C}$.

Препаративный пример 11 Защищенные спирты формулы (X)

5-этокси-3-спиро-(4-метоксиметилоксициклогексан)-1-[(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он Соединение (X 1) 0,283г трет-бутилата калия добавляют к охлажденному до температуры -40°C раствору 5-этокси-3-спиро-(4-метоксиметилоксициклогексан)индолин-2-она (соединение формулы XI), полученное согласно европейскому патенту 636608, в 80мл тетрагидрофурана. Оставляют стоять для повышения температуры до 0°C , затем смесь охлаждают до температуры -40°C и добавляют 0,73г (2-метокси-4-N-трет-

бутилкарбамоил)бензолсульфонилхлорида в 7мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре, затем последовательно добавляют 20мл воды, экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и полученное масло очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 8/2). Выделяют наименее полярный изомер целевого продукта, $t_{пл} = 165^{\circ}\text{C}$, затем выделяют полярный изомер, $t_{пл} = 156^{\circ}\text{C}$.

Препаративный пример 12 Спирты формулы (II с)

5-этокси-3-спиро-(4-гидроксициклогексан)-1-[(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он Соединение (II с 1)

Смесь полярного изомера соединения (X 1) в 1,2мл метанола и 0,24мл концентрированной (36%-ной) соляной кислоты нагревают в течение 1 часа при температуре 50°C . К реакционной смеси добавляют 8мл воды, затем последовательно экс-

трагируют дихлорметаном, органические фазы сушат над сульфатом магния и растворители выпаривают. После очистки путем хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, получают целевой продукт, $t_{пл} = 268^{\circ}\text{C}$ (полярный изомер).

Таким же образом, исходя из наименее полярного изомера, полученного согласно (X 1), выделяют наименее полярный изомер целевого продукта, $t_{пл} = 130^{\circ}\text{C}$ (полугидрат). Соединение (II с 2)

Препаративный пример 13 Реагенты формулы (2)

2-метокси-4-N-трет-

амилкарбамоилбензолсульфонилхлорид Реагент (2) 1

а) N-трет-амил(3-метокси-4-нитро)бензамид

При температуре 10°C , 30мл трет-амиламина добавляют к раствору 27г 3-метокси-4-нитробензоилхлорида (получают из 25г соответствующей кислоты и тионилхлорида при кипячении с обратным холодильником в течение четырех часов с последующим выпариванием в вакууме) в 250мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре 20°C , затем добавляют 100мл 1н раствора соляной кислоты, органическую фазу декантируют, промывают и сушат над сульфатом магния, затем растворитель выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя дихлорметаном, при получении 31г целевого продукта, $t_{пл} = 65^{\circ}\text{C}$.

Таким же образом, исходя из N-трет-бутиламина, получают N-трет-,бутил (3-метокси-4-нитро)бензамид, $t_{пл} = 118^{\circ}\text{C}$.

б) N-трет-амил(3-метокси-4-амино)бензамид

В течение трех часов кипятят с обратным холодильником смесь 31г полученного в стадии а) N-трет-амил(3-метокси-4-нитро)бензамида, 20г 10%-ного палладия-на-угле, 76мл циклогексана в 310мл этанола. Отфильтровывают, фильтрат выпаривают и получают 25г целевого продукта, $t_{пл} = 108^{\circ}\text{C}$.

Таким же образом, исходя из N-трет-,бутил(3-метокси-4-нитро)бензамида, получают N-трет-,бутил-(3-метокси-4-амино)бензамид, $t_{пл} = 180^{\circ}\text{C}$.

в) 2-метокси-4-трет-

амилкарбамоилбензолсульфонилхлорид При температуре 0°C , раствор 7,9г нитрита натрия в 31мл воды добавляют к раствору 25г N-трет-амил(3-метокси-4-амино)бензамида в 103мл уксусной кислоты и 187мл 36%-ной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при температуре 0°C , затем этот раствор, подерживаемый при температуре 0°C , добавляют к суспензии 6,8г хлорида двухвалентной меди в 25мл воды и 140мл уксусной кислоты, насыщенной при температуре 0°C с помощью примерно 69г диоксида серы. Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение трех часов, затем при температуре 20°C в течение 16 часов и реакционную среду выпаривают на 750г льда, перемешивая затем в течение 1 часа при температуре 20°C . Затем осадок последовательно промывают водой, сушат в вакууме в течение 48 часов, получая 19г целевого продукта, $t_{пл} = 104^{\circ}\text{C}$.

4-N-трет -бутилкарбамоил-2-метоксибензолсульфонилхлорид Реагент (2) 2
Таким же образом, исходя из N-трет -бутил(3-метокси-4-амино) бензамида, получают целевой реагент, т пл = 148°C

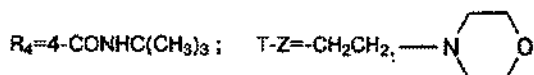
3-метокси-4-бензилоксикарбонилбензолсульфонилхлорид Реагент (2) 3

Используя предыдущую методику и исходя из бензилового эфира 4-амино-3-метоксибензойной кислоты (т пл = 72°C, получается путем восстановления соответствующего нитропроизводного с помощью олова в солянокислой среде, т пл = 88°C), получают целевой реагент, т пл = 55°C

N-трет -бутил-4-бромметил-3-метоксибензамид Реагент (2) 4 Смесь 3г N-трет -бутил-4-метид-3-метоксибензамида, 2,4г N-бромсукцинимид, 0,16г бензоилпероксида в 40мл тетрагидрофурана углерода перемешивают в течение 48 часов при температуре 30°C и при облучении с длиной волны в видимой части спектра. Растворитель выпаривают, затем последовательно добавляют 25мл воды, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 8:2). После кристаллизации из диизопропилового эфира получают целевой реагент, т пл = 114°C

Пример 1

5-этоксип-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]индолин-2-он
(I) $R_1 = 5-OC_2H_5$, $R_2 = H$, $R_3 = 2-OCH_3$, $W = SO_2$,



(наименее полярный изомер)

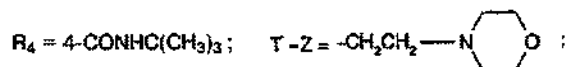
Смесь 0,6г хлорпроизводного (II A 1), полученного согласно Препаративному примеру 5, 0,26г морфолина, 0,15 г иодида натрия в 6мл диметилформамида в инертной атмосфере нагревают при температуре 60°C в течение 40 часов. Растворитель выпаривают в вакууме, затем остаток последовательно обрабатывают с помощью 20мл водного 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, промывают органические фазы с помощью 10%-ного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и получают смолу, которую хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 98:2)

Выделяют наименее полярный изомер целевого продукта ($R_f = 0,5$, тонкослойная хроматография на диоксиде кремния, дихлорметан/метанол в объемном соотношении 95:5). Фумарат получают в ацетоне и кристаллизуют его из диэтилового эфира, т пл = 153°C (Пример 1)

1H ЯМР, DMSO- d_6 200 МГц: 8,0 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,6 (s, 2H, фумаровая кислота), 4,0 (q, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,55 (m, 7H), 2,45 (m, 6H), 2-1,4 (m, 8H), 1,34 (s, 9H), 1,3 (t, 3H)

Пример 2

5-этоксип-1-[4-(N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси) циклогексан] индолин-2-он
(I) $R_1 = 5-OC_2H_5$, $R_2 = H$, $R_3 = 2-OCH_3$, $W = SO_2$,



(наиболее полярный изомер)

Выделяют наиболее полярный изомер продукта, полученного согласно Примеру 1 в указанных выше условиях, $R_f = 0,43$, т пл = 212 - 216°C

1H -ЯМР-спектр, гексадекагидродиметилсульфоксид, 200МГц: 8,0 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,6 (s, 2H, фумаровая кислота), 4,0 (q, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,5 (m, 6H), 3,40 (m, 1H), 2,45 (m, 6H), 1,9-1,6 (m, 8H), 1,34 (s, 9H), 1,3 (t, 3H)

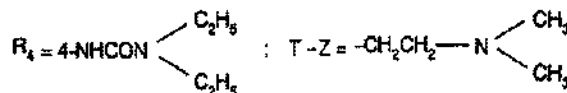
Фумарат получают в ацетоне и кристаллизуют его из диэтилового эфира, т пл = 172°C (Пример 2)

Моногидрат дигидрофосфата получают путем взаимодействия моногидратированной фосфорной кислоты с основанием в этаноле, т пл = 170°C. Нитрат получают путем воздействия водной азотной кислоты на основание в этаноле, т пл = 155°C

Пример 3

5-этоксип-1-[4-(N',N'-диэтилуридо)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-диметиламиноэтилокси) циклогексан] индолин-2-он

(I) $R_1 = 5-OC_2H_5$, $R_2 = H$, $R_3 = 2-OCH_3$, $W = SO_2$



Смесь 0,23г тозилъного производного (II A 2), полученного выше согласно Препаративному примеру 5, в 3,3мл ацетонитрила и 0,23мл 40%-ного водного раствора диметиламина перемешивают в течение 48 часов при температуре 20°C. Добавляют 1мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и последовательно экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают, остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом и аммиаком (в объемном соотношении 245:5:0,2), ($R_f = 0,5$, тонкослойная хроматография на диоксиде кремния, дихлорметан/метанол/аммиак в объемном соотношении 85:15:1), т пл = 103°C

Пример 4

5-этоксип-3-спиро-[4-(2-аминоэтилокси) циклогексан]-1-[4-(4-N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он (смесь изомеров)

(I) $R_1 = 5-OC_2H_5$, $R_2 = H$, $R_3 = 2-OCH_3$, $W = SO_2$,

$R_4 = 4-CONHC(CH_3)_3$, $T-Z = -CH_2CH_2NH_2$

а) 5-этоксип-3-спиро-[4-(2-азидоэтилокси) циклогексан]-1-[4-(4-N-трет -бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он (смесь изомеров)

Смесь 0,5г хлорпроизводного (II A 1), полученного выше согласно Препаративному примеру

5, 0,06г азиды натрия и 0,126г иодида натрия в 5мл диметилформамида в инертной атмосфере нагревают в течение двух часов при температуре 100°C. К реакционной смеси добавляют 10мл воды, затем экстрагируют этилацетатом и последовательно органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия, растворитель частично удаляют вплоть до объема 20мл для получения раствора азиды, который используют таким, какой есть, в следующей реакции.

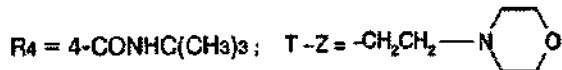
б) Полученный в стадии а) раствор гидрируют при температуре 40°C в течение 60 часов при давлении 10⁶Па в присутствии 0,2г палладия / CaCO₃ (катализатор Линдлара, 5% палладия). Катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 8/2). Целевой продукт выделяют в виде основания, которое превращают в соль с помощью фумаровой кислоты в ацетоне и кристаллизуют из диизопропилового эфира, получая целевой продукт, т.пл. = 138°C (моногидрат).

Таким же образом, исходя из соединения (II A 3) и путем такой же последовательности операций, выделяют полярный изомер целевого продукта, гидрохлорид х 3/2 H₂O которого плавится при 174°C.

Пример 5

5-хлор-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси) циклогексан]-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он

(I) R₁ = 5-Cl, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂

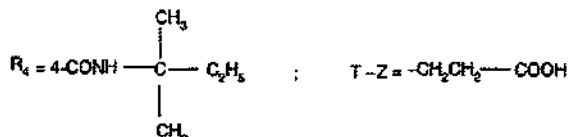


0,073г трет-бутилата калия добавляют к охлажденному до температуры -30°C раствору 0,21г соединения (II B 1), полученного выше согласно Препаративному примеру 7, в 24мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь оставляют стоять для повышения температуры до 0°C, затем ее охлаждают до температуры -40°C и добавляют 0,19г [2-метокси-4-(N-трет-бутилкарбамоил)] бензолсульфонилхлорида в 2мл тетрагидрофурана. После этого реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при температуре -10°C, добавляют 15мл воды, затем последовательно экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, затем смесью дихлорметана с метанолом (в соотношении 96/4). Выделяют полярный изомер целевого продукта, который превращают в соль с помощью фумаровой кислоты в ацетоне. Фумарат кристаллизуют из диизопропилового эфира, т.пл. = 107°C (х 3/2 H₂O).

Пример 6

5-этоксиспиро-[4-(2-карбоксиэтилокси) циклогексан]-1-[4-(N-трет-амилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он

(I) R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂



При температуре 0°C, 1г оксида хрома добавляют к смеси 1,5г соединения (II' A 2), полученного согласно Препаративному примеру 6, в 9мл уксусной кислоты и 10мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при температуре 20°C, затем добавляют 80мл воды и последовательно экстрагируют этилацетатом, органические фазы сушат над сульфатом магния, растворитель отгоняют и целевой продукт выделяют после хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 99/1), т.пл. = 108°C (полугидрат).

Пример 7

5-этоксиспиро-(4-этоксикарбонилметилоксициклогексан)-1-[(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он

(I) R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂
R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃, T-Z = -CH₂-COO-C₂H₅

При температуре 0°C, к раствору 0,75г 5-этоксиспиро-(4-гидроксициклогексан)-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-она (II C1) в 30мл дихлорметана добавляют 0,47г 2,6-ди-трет-бутилпиридина, 0,54г трифторметансульфоната серебра, затем 0,27мл этилоацетата. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 часов при температуре 20°C, затем последовательно отфильтровывают, растворитель выпаривают, и целевой продукт выделяют после хроматографии на силикагеле, элюируя циклогексаном, затем смесью циклогексана с метанолом (в объемном соотношении 20/80) и перекристаллизации из изопропанола, т.пл. = 165°C.

Пример 8

5-этоксиспиро-(4-карбоксиметилоксициклогексан)-1-(4-N-трет-бутилкарбамоил-2-метоксибензолсульфонил) индолин-2-он

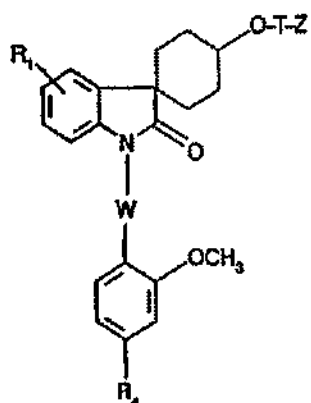
(I) R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃, T-Z = -CH₂COOH

В течение 16 часов нагревают при температуре 65°C 0,34г полученного в Примере 1 продукта и 0,01г п-толуолсульфокислоты в 3мл бензильного спирта. Растворитель выпаривают, затем последовательно добавляют 1мл воды и 1мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, растворитель выпаривают, затем добавляют 5мл изопропанола, 0,25г 10%-ного палладия-на-угле и 0,25мл циклогексана. Реакционную смесь нагревают в течение трех часов при температуре 80°C, затем последовательно отфильтровывают, катализатор промывают дихлорметаном, растворители выпаривают, выделяют целевой продукт и очищают его путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 98/2). Часть целевого продукта перекристаллизуют из смеси диизопропилового эфира с

этилацетатом (в объемном соотношении 8/2), т.пл.
= 175°C (полугидрат)
Следуя методикам вышеприведенных Примеров

1 - 8, получают соединения Примеров 9 - 23,
описываемые в нижеприводимой Таблице 1

ТАБЛИЦА 1



(I)

Пример №	R ₁	W	R ₄	T	Z	Соль, соль ваты (1)	Т.пл. °С
9	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		1 H ₂ O	170
10	Cl	SO ₂	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 1,5 H ₂ O	88
11	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 2 H ₂ O	160
12	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -		- (3)	80
13	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -		фумарат 2 H ₂ O	170

Таблица 1 (продолжение 1)

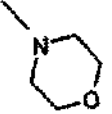
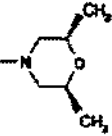
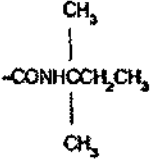
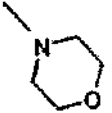

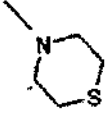
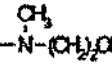
Пример №	R ₁	W	R ₄	T	Z	Соль, соль ваты (1)	Т.пл. °С
14	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₃) ₂	фумарат 1 H ₂ O	150
15	-OC ₂ H ₅	CH ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 1 H ₂ O	110
16	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 1 H ₂ O	165
17	-OC ₂ H ₅	SO ₂		-(CH ₂) ₂ -		-	65
18	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 1,5 H ₂ O	190
19	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 4 H ₂ O	208
20	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 1 H ₂ O (2)	104

Таблица 1 (продолжение 2)

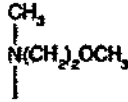
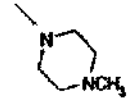
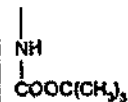
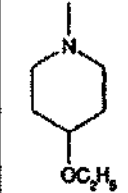
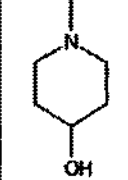
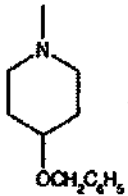

Пример №	R ₁	W	R ₄	T	Z	Соль, соль ваты (I)	Т.пл. °C
21	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		фумарат 1,5 H ₂ O	100
22	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		диоксолат 1 H ₂ O	224
23	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₂ CH ₂ OCCH ₃) ₂	фумарат 1 H ₂ O	98
24	H	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -	COOH	-	183
25	Cl	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -	COOH	-	163
26	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		H ₂ O	114
27	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		HCl H ₂ O (4)	150
28	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		H ₂ O	80

Таблица 1 (продолжение 3)

Пример №	R ₁	W	R ₄	T	Z	Соль, солеваты (1)	Т.пл. °C
29	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂		- (4)	55
30	-OCH ₂ C ₆ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂		-	62
31	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂	-N(CH ₂ C ₆ H ₅) (CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂ OH	(5)	69

В вышеприведенной Таблице 1 используют следующие условные обозначения

(1) наиболее полярные изомеры, если не указано ничего другого,

(2) смесь изомеров,

(3) наименее полярный изомер,

(4) простые эфиры 4-гидроксипиперидина получают путем алкилирования N-трет-бутилоксикарбонил-4-гидроксипиперидина и соответствующего галогенида в присутствии гидроксида натрия, затем осуществляют кислотный гидролиз трет-бутилоксикарбонильной группы,

(5) 2-(2-(N-бензиламино)этокси)этанол получают путем восстановительного аминирования, боргидридом натрия при температуре 0°C в метаноле, имина, получаемого из 2-(2-аминоэтокси)этанола и бензальдегида

Пример 32

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(2-гидроксиэтиламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он (полярный изомер)

(I) R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂,

R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃, T-Z = CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH,

а) К охлажденному до температуры 5°C раствору 0,9г гидрохлорида амина из Примера 4 (полярный изомер) в 8мл тетрагидрофурана добавляют 0,33г бензилоксиацетальдегида, затем 0,46г триацетоксиборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при температуре 20°C, добавляют 10мл 1н соляной кислоты, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют при пониженном давлении

Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 98/2)

б) К полученному выше простому бензиловому эфиру, растворенному в 5мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 0,4мл 1,4-циклогексана, 0,3г 10%-ного палладия-на-угле и нагревают в течение 16 часов при температуре 60°C при пропускании путем барботирования азота, согласно способу, описанному в J Org Chem, 43, 21 (1978)

Катализатор отфильтровывают, к реакционной среде добавляют 10мл воды, нейтрализуют ее с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 98/2). Целевой продукт выделяют в виде гидрохлорид-гидрата путем хлоргидратации с помощью раствора хлороводорода в изопропанол и кристаллизации из диэтилового эфира, т.пл. = 130°C

Пример 33

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(2-(2-гидроксиэтилокси)этиламино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он

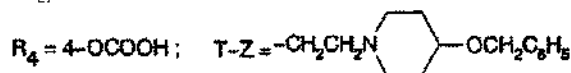
Путем дебензилирования соединения Примера 31 по методике, описанной в Примере 32 б), в этаноле и хлоргидратации в диэтиловом эфире получают целевое соединение в виде гидрохлорида с 3/2 H₂O, т.пл. = 159°C

Пример 34

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(4-бензилоксипиперидино)этилокси)циклогексан]-1-

[4-карбокси-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,



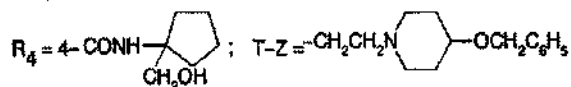
(получают путем селективного дебензилирования согласно Tetrah Letters, 3753 (1986))

0,62мл трет-бутилдиметилсилана и 0,06мл триэтилпиперидина добавляют к раствору 0,03г ацетата палладия в 4мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре 20°C. Медленно добавляют раствор 1г соединения, описанного в Примере 29, в 2,6мл дихлорметана и перемешивают в течение 4-х часов при температуре 20°C. Добавляют 1мл уксусной кислоты, отфильтровывают, промывают дихлорметаном и фильтрат промывают водным раствором хлорида аммония, затем водой. Целевой продукт выделяют после выпаривания растворителя, кристаллизации из пентана и высушивания при температуре 50°C в вакууме в течение 5 часов, т.пл. = 120°C

Пример 35

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(4-бензилокси-3-пиперидино)этилокси)циклогексан]-1-[4-(N-1-гидроксиметил) циклопентилкарбамоил]-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он

(I) $R_4 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,

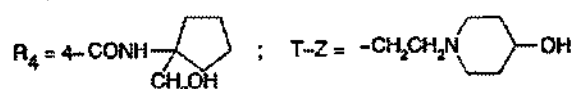


К суспензии 0,7г соединения, полученного в Примере 34, в 7мл толуола и 2,5мл дихлорметана добавляют 1,27г оксалилхлорида и реакционную смесь перемешивают в течение 6 часов при температуре 20°C. Растворители выпаривают, остаток высушивают в течение двух часов при температуре 20°C в вакууме и растворяют его в 20мл толуола, затем этот раствор добавляют к охлажденному до температуры -40°C раствору 1,16г 1-амино-1-циклопентанметанола в 30мл толуола. Перемешивают в течение двух часов при температуре 20°C, добавляют 30мл воды и 100мл этилацетата. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Целевой продукт выделяют после хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 95/5), т.пл. = 103°C

Пример 36

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(4-гидрокси-3-пиперидино)этилокси) циклогексан]-1-[4-(N-(1-гидроксиметил) циклопентилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он

(I) $R_4 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,



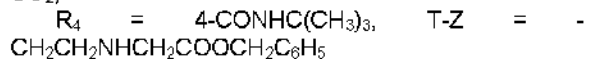
Следуя описанной в Примере 32 б) методике и исходя из соединения, полученного в Примере 35, целевой продукт выделяют в виде гидратиро-

ванного основания после хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 92/8), т.пл. = 109°C

Пример 37

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(бензилоксикарбонилметиламино) этилокси) циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он (смесь изомеров)

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,

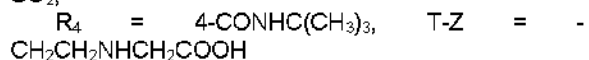


Следуя описанной в Примере 5 методике и исходя из соединения (II В 2) и 2-метокси-4-(N-трет-бутилкарбамоил) бензолсульфонилхлорида, выделяют остаток, который перемешивают в течение двух часов при температуре 20°C в 3мл насыщенного газообразным хлороводородом этилацетата. Целевой продукт получают после подщелачивания и хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 8/2), гидрохлорид-моногидрат плавится при 180°C

Пример 38

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(карбоксиметиламино) этилокси) циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индопин-2-он (смесь изомеров)

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,

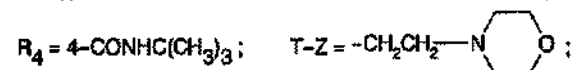


В течение полутора часов кипятят с обратным холодильником смесь 0,6г соединения, полученного в Примере 37, 6г циклогексана, 0,05г 10%-ного палладия-на-угле в 10мл этанола, катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Целевое соединение выделяют в виде дигидрата после хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 90/10), т.пл. = 199°C

Пример 39

5-гидрокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси) циклогексан] индопин-2-он (смесь изомеров)

(I) $R_1 = 5\text{-OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,

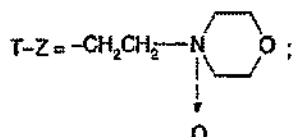


Следуя описанной в Примере 38 методике и исходя из соединения, полученного в Примере 30, выделяют целевой продукт в гидратированной форме, т.пл. = 125°C

Пример 40

5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-N-оксидморфолиноэтилокси) циклогексан] индопин-2-он

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,

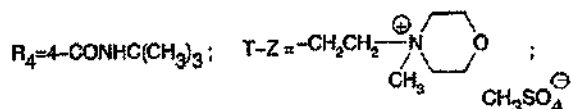


0,8мл 30%-ного пероксида водорода добавляют к 0,5г описанного в Примере 2 соединения, растворенного в 10мл метанола, и реакционную смесь нагревают в течение 16 часов при температуре 45°C. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 85/15). Целевой продукт выделяют в форме полугидрата после перекристаллизации из смеси циклогексана с этилацетатом (в объемном соотношении 40/60), т.пл. = 189°C.

Пример 41

Метилсульфат 5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-N-метилморфолинийметилокси) циклогексан] индолин-2-она

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,



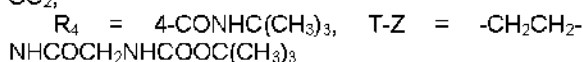
0,05мл диметилсульфата добавляют к 0,25г описанного в Примере 2 соединения, растворенного в 2,5мл ацетонитрила, и реакционную смесь нагревают в течение 24-х часов при температуре 80°C. Растворитель выпаривают и целевой продукт выделяют в форме полугидрата после кристаллизации из диэтилового эфира и высушивания при температуре 40°C в вакууме в течение 5 часов, т.пл. = 190°C.

Пример 42

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(2-(N-трет-бутоксикарбонилглицил) амино) этилокси) циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W =$

SO_2 ,



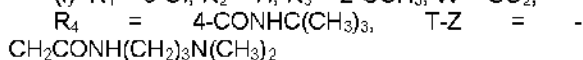
К раствору 0,11г N-α-трет-бутилоксикарбонилглицина в 2мл ацетонитрила при температуре 5°C добавляют 0,28г бензотриазол-1-ил-окси-трис(диметиламино)-фосфонийгексафторфосфата и 0,24мл триэтиламина, затем 0,35г гидрохлорида полученного в Примере 4 соединения (полярный изомер) и перемешивают в течение 4-х часов при температуре около 20°C.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают этилацетатом и органическую фазу промывают последовательно буферным раствором $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, pH = 2, водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем водой, после чего ее сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 99/1). Выделяют целевой продукт. Т.пл. = 158°C.

Пример 43

5-хлор-3-спиро[4-(N-(3-диметиламинопропи-оп)карбамоилметокси)циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил] индолин-2-он

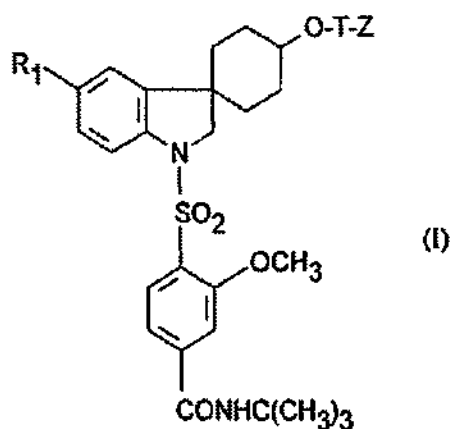
(I) $R_1 = 5\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,



Следуя методике, описанной в Примере 42, и исходя из полученной в Примере 25 карбоновой кислоты и 3-диметиламинопропана, получают целевое соединение в форме гидрохлорида-моногидрата, т.пл. = 135°C.

Следуя описанным в Примерах 42 и 43 методикам, путем взаимодействия надлежащим образом выбранных аминов или кислот получают соединения Примеров 44 - 50, представленные в нижеприводимой Таблице 2.

ТАБЛИЦА 2



Пример №	R ₁	T	Z	Соль, соли ваты (I)	Т. пл. °C
44	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	HCl	151
45	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₃ COOCH ₃	-	138
46	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	HCl H ₂ O	144
47	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₂ OCH ₃	1H ₂ O	108
48	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₂ CH (NHCOOC(CH ₃) ₃)COOC(CH ₃) ₃	(4) H ₂ O	133
49	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCOCH(NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅) (CH ₂) ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅	(5)	108
50	H	CH ₂	-CONH(CH ₂) ₂ OH	0,5 H ₂ O	183

В вышеприведенной Таблице 2 используют следующие условные обозначения

(4) из трет-бутил-N-α-трет-бутилоксиглутамата природной конфигурации,

(5) из γ-бензилового эфира N-α-бензилоксикарбонилглутаминовой кислоты природной конфигурации

Пример 51

5-этокси-3-спиро-[4-(2-глициламиноэтилокси)циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он

(I) R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂,

R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃, T-Z = -CH₂CH₂NHCOCH₂NH₂

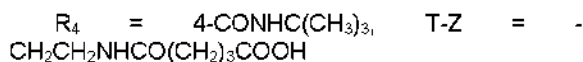
При температуре 5°C, 3мл насыщенного раствора газообразного хлороводорода в этилацетате добавляют к суспензии 0,3г полученного в Примере 42 соединения в 3мл этилацетата и перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают, остаток кристаллизуют из диэтилового эфира, сушат в вакууме, получая целевой продукт в форме гидрохлорида-дигидрата, т.пл. = 189°C

Пример 52

5-этокси-3-спиро-[4-(2-(4-карбоксибутиламидо)этилокси)циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он

(I) R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂,

63

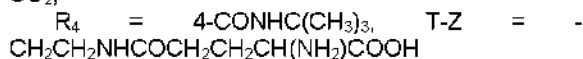


Из полученного в Примере 45 соединения и следуя описанной в Примере 8 методике, путем перэстерификации при использовании бензилового спирта, затем путем гидрогенолиза получают целевой продукт, т.пл. = 117°C

Пример 53

5-этокси-3-спиро-[4-(2-L-γ-глутамиламино)этилокси]циклогексан]-1-[4-(4-N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,



Следуя описанной для получения соединения Примера 51 и исходя из полученного в Примере 48 соединения, получают целевой продукт в виде гидрохлорида, т.пл. = 230°C

Пример 54

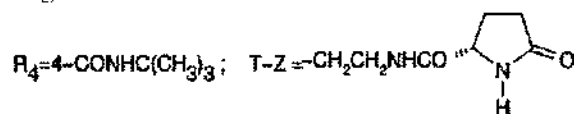
5-этокси-3-спиро-[4-(2-L-пироглутамиламино)этилокси]циклогексан]-1-[4-(4-

59345

64

N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]индолин-2-он

(I) $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 2\text{-OCH}_3$, $W = \text{SO}_2$,



Смесь 0,245г полученного в Примере 49 соединения, 0,5мл циклогексадиена и 0,25г 10%-ного палладия-на-угле в 2мл этилацетата нагревают при 80°C. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают этилацетатом и органическую фазу промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 98/2). Полученный остаток обрабатывают диэтиловым эфиром и отфильтровывают, т.пл. = 171°C