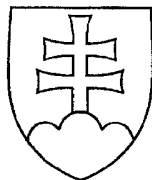


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 490-98
(22) Dátum podania prihlášky: 24. 10. 1996
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 2. 6. 2005
Vestník ÚPV SR č.: 6/2005
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 95/12533
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 24. 10. 1995
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 9. 9. 1998
Vestník ÚPV SR č.: 09/1998
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 16. 5. 2005
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/FR96/01666
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO97/15556

(11) Číslo dokumentu:

284 546

(13) Druh dokumentu: B6

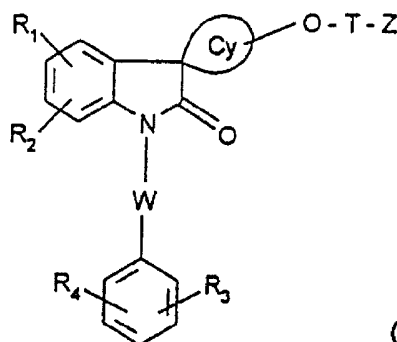
(51) Int. Cl.⁷:

C07D 209/96
A61K 31/40

- (73) Majiteľ: Sanofi - Aventis, Paris, FR;
(72) Pôvodca: Foulon Loic, Pinsaguel, FR;
Garcia Georges, Frontignan, FR;
Serradeil-le Gal Claudine, Escalquens, FR;
Valette Gérard, Lacroix-Falgarde, FR;
(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Indolín-2-ónové deriváty, spôsob ich výroby, medziprodukt, farmaceutický prostriedok obsahujúci tieto deriváty a použitie týchto derivátov ako liečiv

- (57) Anotácia:
Indolín-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom W predstavuje -CH₂- alebo -SO₂- skupinu; Cy vytvára s uhlíkom, ku ktorému je viazaný, nearomatický, nasýtený alebo nenasýtený uhlíkovodíkový kruh obsahujúci 3 - 12 atómov uhlíka, ktorý je prípadne kondenzovaný alebo substituovaný, T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne prerušená cykloalkylénovou skupinou obsahujúcou 3 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedené alkylénové skupiny sú prípadne substituované. Ďalej je opísaný spôsob výroby týchto derivátov a ich použitie na prípravu liečiva na liečenie stavov závislých od vazopresínu alebo oxytocínu, najmä na liečenie glaukómu.



(I)

SK 284546 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových indolín-2-ónových derivátov, spôsobu ich výroby, medziproduktov používaných pri tomto postupe, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto indolín-2-ónové deriváty a použitie týchto derivátov ako liečiv. Tieto nové deriváty všeobecne majú afinitu k receptorom vazopresínu a/alebo oxytocínu a môžu teda predstavovať účinnú zložku vo farmaceutických prostriedkoch, najmä na liečenie stavov závislých od vazopresínu alebo oxytocínu, konkrétne na liečenie glaukómu.

Doterajší stav techniky

Vazopresín je hormón, ktorý je známy kvôli svojmu antidiuretickému účinku a účinku na reguláciu arteriálneho tlaku. Je známe, že stimuluje rad receptorov typu V_1 (V_{1a} , V_{1b} alebo V_3), V_2 . Tieto receptory sú lokalizované v pečeni, cievach (koronárnych, renálnych alebo cerebrálnych), v krvných doštičkách, v obličkách, v maternici, v supraprenálnych žľazách, v centrálnom nervovom systéme alebo hypofýze. Oxytocín má peptidovú štruktúru podobnú štruktúre vazopresínu. Receptory oxytocínu sa tiež nachádzajú v hladkom svalstve maternice; tiež sa nachádzajú v myoepiteliálnych bunkách prsných žliaz, v centrálnom nervovom systéme a v obličkách. Lokalizácia rôznych receptorov je opísaná v: *Jard, S. a kol., „Vasopresin and Oxytocin Receptors: Overview in Progress,“ v Endocrinology, Imura, H. a Shizume, K., publikované v Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183 - 1188 a v nasledujúcich článkoch: Presse Médicale, 1987, 16, 10, 481 - 485, J. Lab. Clin. Med., 1989, 114, 6, 617 - 632 a Pharmacol. Rev., 1991, 43, 1, 73 - 108.* Vazopresín teda má hormonálne, kardiovaskulárne, hepatické, renálne, antidiuretické a agregáčne účinky na centrálny a periférny nervový systém, na maternicovú a intestinálnu oblasť a na očný a pľúcny systém. Oxytocín sa podieľa na pôrode, laktácii a sexuálnom správaní.

Antagonisty V_2 receptorov vazopresínu (tiež známe ako „AVP-2-antagonisty“ alebo „ V_2 antagonisty“) môžu byť odporúčané ako účinné akvaretiká, ktoré pôsobia špecificky na renálnu reabsorpciu vody bez toho, aby spôsobovali stratu elektrolytov (Na^+ alebo K^+), ako je to v prípade bežných diuretik, používaných klinicky, ako je furosemid alebo hydrochlórtiazid, čím dochádza po dlhodobom používaní k hypokalaémii a hyponatrémii.

Prvý antagonist V_2 receptorov arginín - vazopresínu (ďalej označovaný ako AVP), OPC-31260, je v súčasnej dobe v štádiu klinických skúšok. Porovnanie účinkov OPC-31260 zvyčajnými diuretikami ako je furosemid ukazuje, že takáto zlúčenina selektívne podporuje diurézu vody a nemá i pri podávaní vo veľkých dávkach žiadne alebo má veľmi malý účinok na exkréciu iónov, a to tak pri zvieratách (pozri publikácia: *Yoshitaka, Y. a kol., Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 787 - 791*), ako i u človeka (pozri publikácia *Akihiro, O. a kol., J. Clin. Invest., 1993, 92, 2653 - 2659* a *Akihiro, O. a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 272, 546 - 551*).

Deriváty indolín-2-ónu boli opísané v literatúre. Ako príklad je možné uviesť patent ZA 830952, ktorý opisuje deriváty, ktoré sú použiteľné ako antihypertenzíva, ktoré inhibujú konverziu enzýmu alebo patent FR 1,509,373, ktorý opisuje diuretické zlúčeniny, ktoré majú účinok na exkréciu draslíka.

Rad zverejnených patentových prihlášok alebo patentov tiež opisuje sériu nepeptidových zlúčenín, ktoré majú afinitu k receptorom vazopresínu a/alebo oxytocínu. Tak to je

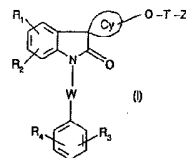
napríklad v patente EP 382,185, ktorý opisuje karbostyrolové deriváty, ktoré sú vazopresínovými antagonistami a ktoré sú užitočné ako vazodilatanty, hypotenzíva, diuretiká a doštičkové antiagreganty; EP 444,945, ktorý opisuje spiriperidínové deriváty, ktoré sú užitočné obzvlášť v prípade dysmenorhey; EP 514,667, ktorý opisuje benzazepínové deriváty, ktoré sú užitočné najmä pri poruchách renálnej funkcie, pri hyponatrémii, diabetes alebo alternatívne pri liečení a profylaxii hypertenzie a pri inhibícii doštičkovej agregácie, JP 03127732, ktorý opisuje indolové deriváty ako vazopresínové antagonisy.

Benzylové alebo sulfonylindolínové deriváty a indolové deriváty boli tiež opísané ako vazopresínové antagonisy. V tomto prípade je možné uviesť dokumenty EP 469,984, EP 526,348, EP 636,608, EP 636,609, WO 93/15051 a WO 95/18105, ale tieto dokumenty neopisujú zlúčeniny, ktoré sú selektívne účinné vzhľadom na receptory AVP-2.

V súčasnosti sa zistilo, že isté indolínóny majú afinitu vzhľadom na receptory vazopresínu a/alebo oxytocínu. Tieto nové indolín-2-óny sú všeobecne účinné a selektívne AVP-2 antagonisy. Navyše, ak sa uvažuje ich štruktúra a predovšetkým prítomnosť rôznych polárnych funkčných skupín, predovšetkým salifikovateľných funkčných skupín, sú tieto molekuly ľahko dispergovateľné a/alebo rozpustné vo vode, čo im prepožičiava zlepšený farmakologický účinok a tiež umožňuje ľahkú prípravu injektovateľných farmaceutických dávkových foriem.

Podstata vynálezu

Podstatu predmetného vynálezu tvoria indolín-2-ónové deriváty, ktoré majú všeobecný vzorec:



uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, alkylkarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkylovej časti, alkyltiokarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, cykloalkyltiokarbonylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, benzoylovú skupinu, tienylkarbonylovú skupinu, furylkarbonylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkoxy-časti, fenoxycarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu alebo tiokarbamoylovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo substituované skupinami R_9 a R_{10} alebo alternatívne R_5 a R_6 vytvárajú s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho skupiny pyrrolidinovú skupinu, pyrrolínovú skupinu, pyrrolóvú skupinu, indolínovú skupinu, indolovú skupinu a piperidínovú skupinu,

R_7 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, polyfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, formylovú skupinu, alkylkarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkylovej časti, benzoylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

R_8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

R_9 a R_{10} navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, polyfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka; cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka prípadne substituovanou hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, pyridylovú skupinu, fenylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu alebo alternatívne R_9 a R_{10} vytvárajú s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho pyrrolidinovú skupinu, piperidínovú skupinu alebo piperazínovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo substituované alkylénovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alebo azacykloalkylové skupiny obsahujúce 4 až 7 atómov uhlíka,

W predstavuje $-CH_2-$ alebo $-SO_2-$ skupinu;

Cy vytvárajú s uhlíkom, ku ktorému je viazaný, nearomatický, nasýtený alebo nenasýtený uhl'ovodíkový kruh obsahujúci 3 až 12 atómov uhlíka, ktorý je prípadne kondenzovaný alebo substituovaný jednou alebo viac alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 7 atómov uhlíka, pričom uvedené skupiny substituujú ten istý uhlíkový atóm raz alebo viackrát, alebo spirocykloalkylovou skupinou obsahujúcou 3 až 6 atómov uhlíka;

T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne prerušená cykloalkylénovou skupinou obsahujúcou 3 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedené alkylénové skupiny sú prípadne substituované raz alebo viackrát na tom istom uhlíkovom atóme alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka, alebo alternatívne T predstavuje priamu väzbu;

Z predstavuje skupinu $-NR_{11}R_{12}$;

$^+NR_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ -alkyl (A^-), kde (A^-) je anión; skupinu $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-COOR_{11}$ skupinu; $-NR_{11}COR_{12}$ skupinu; benzyloxykarbonylamínovú skupinu; $-CONR_{11}R_{12}$ skupinu; pritom platí, že pokiaľ T predstavuje metylénovú skupinu alebo priamu väzbu, Z nemôže byť $-NR_{11}R_{12}$;

$^+NR_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ -alkyl; $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-NR_{11}COR_{12}$ a benzyloxykarbonylamínová skupina,

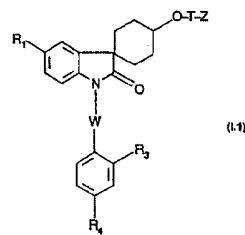
R_{11} a R_{12} navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, alkylencykloalkylovú skupinu, v ktorej alkylénová časť obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka a cykloalkylová časť obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, alebo alkylénfenylovú skupinu obsahujúcu v alkylénovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, pričom sú prípadne uvedené skupiny mono- alebo polysubstituované skupinou R_{13} ;

alebo alternatívne R_{11} a R_{12} prípadne vytvárajú s dusíkovým atómom, ku ktorému sú pripojené, heterocyklus zvolený zo súboru zahŕňajúceho azetidínovú skupinu, pyrrolidínovú skupinu, piperidínovú skupinu, piperazínovú skupinu, piperazínonovú skupinu, morfolínovú skupinu, morfolínonovú skupinu, tiomorfolínovú skupinu a hexahydroazepínovú skupinu a tento heterocyklus je prípadne mono- alebo polysubstituovaný skupinou R_{13} ; alebo tiomorfolín-1,1-dioxidovú skupinu alebo tiomorfolín-1-oxidovú skupinu; alebo alternatívne R_{12} predstavuje pyrrolidínovú skupinu alebo piperidínovú skupinu;

R_{13} predstavuje hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, merkaptoskupinu, alkyltiokkupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfínylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, benzyloxy skupinu, hydroxyalkyloxy skupinu; $NR_{14}R_{15}$ skupinu v ktorej R_{14} a R_{15} každý nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti alebo benzyloxykarbonylovú skupinu; karboxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkyloxy časti, fenoxycarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, amidínovú skupinu, guanidínovú skupinu, imidazolylovú skupinu, tienylovú skupinu, pyridylovú skupinu, indolylovú skupinu alebo tetrahydroizochinolonylovú skupinu;

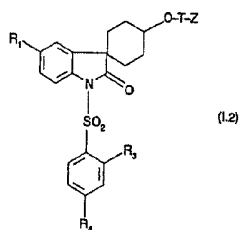
fenylová skupina, ktorá je súčasťou substituentov R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} je nesubstituovaná, mono- alebo di-substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka, trifluórmetylovou skupinou, halogénom alebo tri-substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka alebo halogénom, a soli týchto zlúčenín.

Podľa predmetného vynálezu sú ďalej výhodné konkrétne indolín-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I.1):



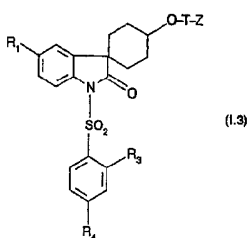
v ktorom R_1 , R_3 , R_4 , W, T a Z majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1 alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín;

ďalej indolín-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I.2):



v ktorom R₁, R₃, R₄, T a Z majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1 alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín;

ďalej indolín-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I.3):



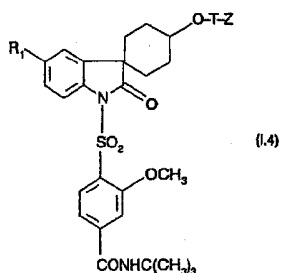
v ktorom:

R₁, R₃ a R₄ majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I),

T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka a

Z predstavuje aminoskupinu, 2-hydroxyetylaminovú skupinu, 2-(2-hydroxy)etyloxyetylaminovú skupinu, morfolínylovú skupinu alebo karboxylovú kyselinu, alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín;

a indolín-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I.4).



v ktorom R₁, T a Z majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1, alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín.

Konkrétne je možné uviesť, že podľa predmetného vynálezu sú výhodné nasledujúce indolín-2-ónové deriváty:

5-chlór-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzén-sulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-aminoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzén-sulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-2-(N-metyl-N-(2-hydroxyetyl)amino)etyloxy]cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxy-benzén-sulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-karboxymetyloxy]cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-amylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-karboxyetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-amylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-1-[4-(N',N'-dietylureido)-2-metoxybenzénsulfonyl]-3-spiro-[4-(2-dimetylaminetyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-etoxy-piperidino)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-glycylaminoetyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(N,N-dimetyl-glycylamino)etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-chlór-3-spiro-[4-(N-(3-dimetylaminopropyl)karbamoyl-metyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-dimetylaminobutyl-*amino*)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyetyl-amino)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(L- γ -glutamyl-amino)-etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(L-pyroglyutamyl-amino)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyetyl)etylaminetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

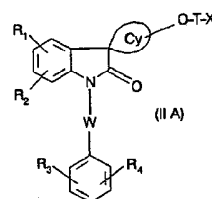
1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

a ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty alebo hydráty.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí postup výroby indolín-2-ónových derivátov všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že

(1) buď, pokiaľ Z znamená skupinu NR₁₁R₁₂, v ktorej R₁₁ a R₁₂ majú rovnaký význam ako v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1,

(1a) pokiaľ aspoň jeden z radikálov R₁₁ a R₁₂ nie je vodík, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca (IIA):



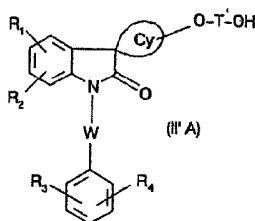
v ktorom:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Cy a T majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, pričom

X je halogén alebo derivát kyseliny sulfónovej, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca ZH v rozpúšťadle, zvolenom zo súboru zahŕňajúceho dimetylformamid, tetrahydrofurán alebo acetonitril, pri teplotách medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$;

(1b) pokiaľ oba zvyšky R_{11} a R_{12} predstavujú atóm vodíka, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca (IIA), v ktorej X je azidová skupina, redukuje na aminovú skupinu,

(2) alebo, pokiaľ Z znamená skupinu $-\text{COOH}$, sa zlúčenina všeobecného vzorca (II' A):

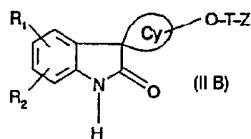


v ktorom:

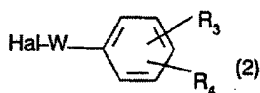
R_1 , R_2 , W , R_3 , R_4 a Cy majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, a

T' predstavuje skupinu $\text{T}-\text{CH}_2-$, oxiduje v kyslom rozpúšťadle pri teplotách medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, dichrómanom alkalického kovu alebo manganistanom alkalického kovu, alebo kovu alkalickéj zeminy;

(3) alebo zlúčenina všeobecného vzorca (IIB):



v ktorom R_1 , R_2 , Cy , T a Z majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (2):

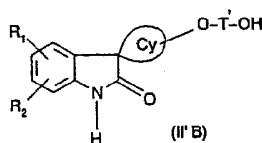


v ktorom:

W , R_3 a R_4 majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a

Hal predstavuje atóm halogénu, v prítomnosti hydridu kovu alebo alkoxidu alkalického kovu pri teplotách medzi $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ v bezvodom rozpúšťadle;

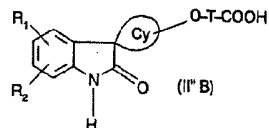
(4) alebo, pokiaľ Z znamená skupinu $-\text{COOH}$, sa zlúčenina všeobecného vzorca (II' B):



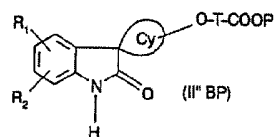
v ktorom:

R_1 , R_2 a Cy majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a

T' predstavuje skupinu $\text{T}-\text{CH}_2-$, oxiduje za vzniku kyseliny všeobecného vzorca (II' B):



v ktorom R_1 , R_2 , Cy a T majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), následne sa prípadne chráni karboxylová skupina chrániacou skupinou za vzniku medziproduktu všeobecného vzorca (II' BP):



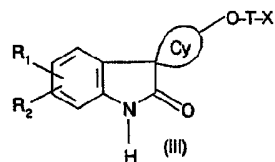
v ktorom:

R_1 , R_2 , Cy a T majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a

P predstavuje chrániacu skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho alkylovú skupinu, ako je *tert*-butylová skupina, alebo benzylovú skupinu,

a nakoniec sa táto zlúčenina všeobecného vzorca (II' BP) vystaví pôsobeniu derivátu všeobecného vzorca (2), pričom sa po odstránení chrániacej skupiny získa zlúčenina všeobecného vzorca (I), niektorá z jej kvartérnych amónnych zlúčenín, oxidov, sulfónov alebo solí.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí zlúčenina všeobecného vzorca (III)



v ktorom

R_1 , R_2 , Cy a T majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a

X je halogén alebo derivát kyseliny sulfónovej alebo alternatívne X predstavuje azidovú skupinu, alebo ľubovoľnú soľ, solvát alebo hydrát tejto zlúčeniny, predstavujúci medziprodukt postupu prípravy indolín-2-ónových derivátov všeobecného vzorca (I).

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.1) alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca

(I.2) alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.3) alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.4) alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ako účinnú zložku niektorý z uvedených konkrétnych indolín-2-ónových derivátov podľa predmetného vynálezu.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí niektorý z uvedených typov farmaceutických prostriedkov, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje ešte ďalšiu účinnú zložku, pričom touto ďalšou účinnou zložkou je špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II.

Vo výhodnom uskutočnení je týmto špecifickým antagonistom receptora angiotenzínu II irbesartan.

Najmä výhodný je podľa predmetného vynálezu farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje kombináciu 5-etoxy-1-[4-(N-*terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetyl]-3-spiro[4-(2-morfolín-etyl)-cyklohexán]indolín-2-ónu a irbesartanu.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí použitie indolín-2-ónového derivátu niektorého z uvedených typov na prípravu liečiva na liečenie stavov závislých od vazopresínu alebo od oxytocínu.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí použitie indolín-2-ónového derivátu niektorého z uvedených typov na prípravu liečiva na liečenie glaukómu.

V opise predmetného vynálezu sa pod označením „(C₁-C₇)alkyl“ myslí priamy alebo rozvetvený alkyl, majúci od 1 do 7 atómov uhlíka a „(C₁-C₆)alkyl“ znamená priamy alebo rozvetvený alkyl, majúci od 1 do 6 atómov uhlíka.

Termín nearomatický C₃-C₁₂ uhlíkovodíkový kruh zahŕňa prípadne terpenické, nasýtené alebo nenasýtené, kondenzované alebo mostíkové, mono- alebo polycyklické systémy. Takéto systémy sú prípadne mono- alebo polysubstituované (C₁-C₄)alkylom, čiže alkylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcim 1 - 4 atómy uhlíka. Monocyklické skupiny zahŕňajú cykloalkyly, napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl a cyklododecyl. Polycyklické skupiny zahŕňajú napríklad norbornan, adamantán, hexahydroindán, norbornén, dihydrofenalén, bicyklo[2.2.1]heptán, bicyklo[3.3.1]nonán alebo tricyklo[5.2.1.0^{2,6}]dekán.

Fenylová skupina, ktorá je súčasťou substituentov R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ a R₁₂ môže byť nesubstituovaná, mono- alebo disubstituovaná (C₁-C₇)alkylom, čiže alkylovou skupinou obsahujúcou 1-7 atómov uhlíka výhodne metylovou skupinou, trifluorometylovou skupinou, (C₁-C₇)alkoxy skupinou, výhodne metoxy alebo etoxy, alebo halogénom, alebo trisubstituovaná (C₁-C₇)alkylom, (C₁-C₇)alkoxy alebo halogénom.

Podľa predkladaného vynálezu je pod výrazom „halogén“ myslený atóm, zvolený zo skupiny, zahrnujúcej fluór, chlór, bróm alebo jód, výhodne fluór alebo chlór.

Pokiaľ zlúčenina podľa vynálezu má jeden alebo viacero nesymetrických uhlíkov, optické izoméry tejto zlúčeniny predstavujú nedeliteľnú súčasť vynálezu.

Pokiaľ zlúčenina podľa vynálezu má stereoizomerizmus, napríklad axiálne - ekvatoriálneho typu alebo Z - E, vynález tiež zahŕňa všetky stereoizoméry tejto zlúčeniny.

Soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ktoré umožňujú vhodnú separáciu alebo kryštalizáciu zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako je kyselina pikrová, kyselina šťaveľová alebo prípadne opticky aktívna kyselina, napríklad kyselina vínna, kyselina dibenzoylvínna, kyselina mandľová alebo kyselina sulfogáľová, ktoré vytvárajú fyziologicky prijateľné soli, ako je hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogensíran, dihydrogenfosforečnan, maleinán, fumarán, 2-naftalénsulfonát alebo paratoluénsulfonát.

Soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) tiež zahŕňajú soli s organickými alebo anorganickými bázami, napríklad soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako sú soli sodíka, draslíka alebo vápnika, pričom soli sodíka a draslíka sú výhodné alebo amíny, ako je trometamol, alebo alternatívne soli arginínu, lyzínu alebo akéhokoľvek fyziologicky prijateľného amínu.

Funkčné skupiny prípadne prítomné v molekule zlúčenín všeobecného vzorca (I) a reakčných medziproduktov môžu byť chránené, buď stálou, alebo dočasnou formou, ochrannými skupinami, ktoré umožňujú jednoznačnú syntézu očakávanej zlúčeniny.

Pod dočasnými ochrannými skupinami pre amíny, alkoholy, fenoly, tioly alebo karboxylové kyseliny sa chápu ochranné skupiny, ako sú skupiny, opísané v „*Protective Groups in Organic Synthesis*“, Greene, T. W. a Wuts, P. G. M., vydal John Wiley and Sons, 1991 a v „*Protective Groups*“, Kocienski, P. J., 1994, Georg Thieme Verlag.

Je možné napríklad ako dočasné ochranné skupiny uviesť pre amíny, benzyly, karbamáty (ako je *terc*-butyloxycarbonyl, ktorý môže byť odštiepený v kyslom prostredí alebo benzyloxycarbonyl, ktorý môže byť odštiepený hydrolyzou), pre karboxylové kyseliny (alkylestery, ako sú metyl, etyl alebo *terc*-butyl estery, ktoré môžu byť hydrolyzované v základnom alebo v kyslom prostredí alebo benzylestery, ktoré môžu byť hydrolyzované), pre alkoholy alebo pre fenoly, ako je tetrahydropyranyl, metoxymetyl alebo metyletoxymetyl, *terc*-butyl a benzyl étery a môže byť podaná referencia na dobre známe metódy, opísané v *Protective Groups*, citované skôr. Na použitie podľa predkladaného vynálezu sú výhodné dočasné ochranné skupiny, ktoré môžu byť odštiepené v kyslom prostredí alebo v neutrálnom prostredí hydrolyzou.

Stále ochranné skupiny sú tie, ktoré sú stabilné za podmienok štiepenia, uvedených skôr a ktoré sú schopné byť prítomné vo finálnych produktoch. Takéto O-ochranné alebo N-ochranné skupiny sa skladajú z (C₁-C₇)alkylových alebo fenylových skupín. Stále N-ochranné skupiny tiež zahŕňajú (C₁-C₅)alkanoylové skupiny a aroylové skupiny ako je benzoyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu obsahovať prekurzorové skupiny ďalších funkcionálnych skupín, ktoré sú vytvárané nasledovne v jednej alebo väčšom počte ďalších etáp.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých sú rôzne polárne funkčné skupiny, obzvlášť salifikovateľné funkčné skupiny, ktoré zlepšujú rozpustnosť a/alebo disponibilitu vo vode, sú výhodne nesené -T-Z skupinami.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R₁ je v polohe 5 indolín-2-ónu a v ktorom R₂ predstavuje vodík. Výhodné sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R₁ je v polohe 5 a predstavuje chlórny atóm alebo etoxy skupinu a R₂ predstavuje vodík.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R_3 predstavuje vodík alebo metoxy a R_4 predstavuje metoxy, diethylureido, *tert*-amylkarbamoyl a *tert*-butylkarbamoyl skupinu v polohe 4 benzénového kruhu. Medzi nimi sú výhodné zlúčeniny, v ktorých R_3 je v polohe 2.

Obzvlášť výhodné sú podľa predmetného vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca (I.1), (I.2), (I.3), (I.4), v ktorom

- R_1 predstavuje chlórový atóm alebo etoxyskupinu,
- T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka a Z predstavuje aminoskupinu, 2-hydroxyetylaminovú skupinu, 2-(2-hydroxy)etyl-oxyetylaminovú skupinu, morfolinylovú skupinu alebo karboxylovú skupinu.

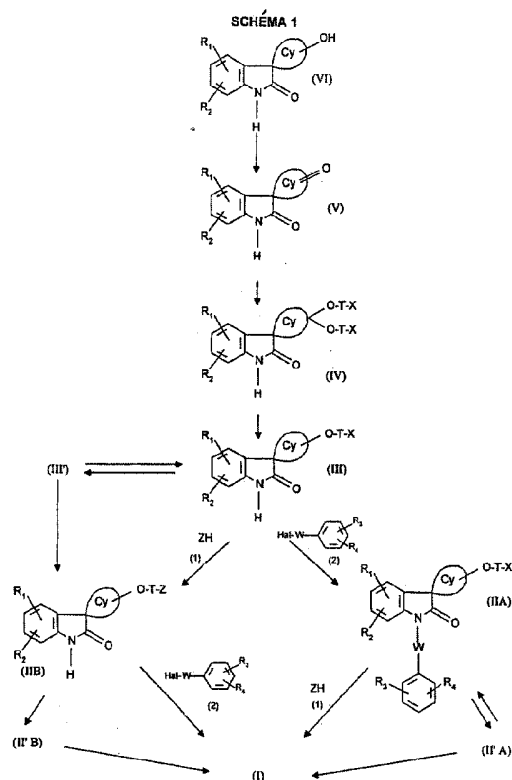
Rovnako sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I.1), (I.2), (I.3), v ktorom :

- R_1 predstavuje chlórový atóm alebo etoxyskupinu,
- R_3 predstavuje vodík alebo metoxyskupinu;
- R_4 predstavuje metoxyskupinu, diethylureidovú skupinu, *tert*-amylkarbamoylovú skupinu alebo *tert*-butylkarbamoylovú skupinu.

Medzi týmito zlúčeninami sú výhodné také zlúčeniny, v ktorých T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 - 3 atómy uhlíka a Z predstavuje aminoskupinu, 2-hydroxyetylaminovú, 2-(2-hydroxy)etyloxyetylaminovú skupinu, morfolinylovú skupinu alebo karboxylovú skupinu.

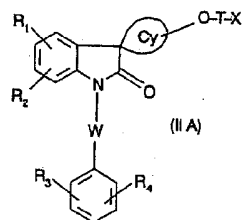
Vo farmaceutických prostriedkoch sú obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (I.1), (I.2), (I.3) a (I.4) podľa predmetného vynálezu, v ktorom Cy predstavuje cyklohexánovú skupinu a O-T-Z skupina je v polohe 4 uvedenej cyklohexánovej časti vzhľadom na spiro uhlík.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu môžu byť pripravené postupom znázorneným v ďalej uvedenej schéme 1.



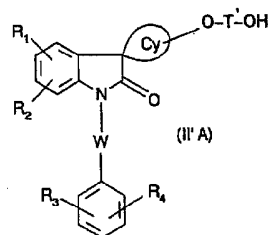
Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť ďalej pripravené nasledovnými postupmi

(1) buď zlúčenina všeobecného vzorca:



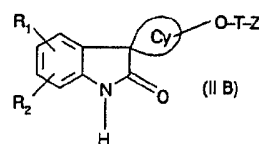
v ktorom R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W, Cy a T sú také, aké boli definované vo všeobecnom vzorci (I) a v ktorom X je nukleofugná skupina ako je halogén, výhodne bróm, chlór alebo jód alebo deriváty kyseliny sulfónovej, ako je toxyloxy alebo mezyloxy, sa nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca (ZH 1), v ktorom Z je také, aká bola definovaná vo všeobecnom vzorci (I) a obsahujúca nukleofilnú skupinu schopnú premiestniť X, napríklad primárny alebo sekundárny amín, výhodne sekundárny amín, v polárnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, tetrahydrofuran alebo acetonitril, pri teplotách 0 °C až 120 °C alebo alternatívne X predstavuje reducibilnú skupinu, ako je azido, ktorá je následne redukovaná na amino,

2. alebo, ak Z = -COOH, sa zlúčenina všeobecného vzorca:

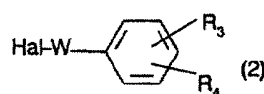


v ktorom R_1 , R_2 , W, R_3 , R_4 a Cy sú také, aké boli definované vo všeobecnom vzorci (I) a T' predstavuje T-CH₂-, nechá reagovať s oxidačným činidlom, ako je oxid chromitý v kyslom rozpúšťadle, ako je zriedená kyselina octová pri teplotách medzi 0 °C a 100 °C, dichromátom alkalického kovu alebo permangánom alkalického kovu alebo kovu alkalického zeminy,

3. alebo zlúčenina všeobecného vzorca:

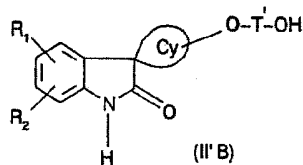


v ktorom R_1 , R_2 , Cy, T a Z sú také, aké boli definované vo všeobecnom vzorci (I), sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca:

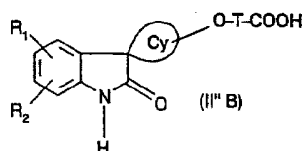


v ktorom W, R_3 a R_4 sú také, aké boli definované vo všeobecnom vzorci (I) a Hal predstavuje atóm halogénu, v prítomnosti hydridu kovu, ako je napríklad hydrid sodíka

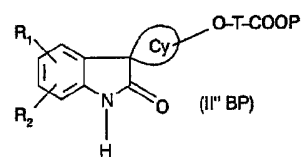
alebo alkoxid alkalického kovu, ako je napríklad *tert*-butoxid draslíka, pri teplotách medzi -40 °C a 25 °C, v bezvodom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, 4. alebo, a Z = -COOH, sa zlúčenina všeobecného vzorca:



v ktorom R₁, R₂ a Cy sú ako bolo definované vo všeobecnom vzorci (I) a T' predstavuje T-CH₂, nechá reagovať s oxidačným činidlom opísaným skôr pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (II' A) na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), potom sa takto získaná kyselina všeobecného vzorca:



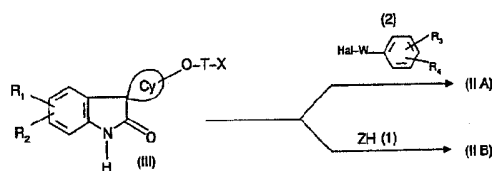
v ktorom R₁, R₂, Cy a T sú ako bolo definované skôr pre všeobecný vzorec (I), sa následne prípadne chráni ochrannou skupinou pre karboxylovú skupinu, čím sa získa medziprodukt všeobecného vzorca:



v ktorom R₁, R₂, Cy a T sú také, ako bolo definované vo všeobecnom vzorci (I) a P predstavuje ochrannú skupinu zvolenú zo súboru, zahrnujúceho alkyl, ako je *tert*-butyl alebo benzyl a konečne je táto zlúčenina II'' BP vystavená pôsobeniu derivátu všeobecného vzorca (2), aby sa po zbavení ochrany získala zlúčenina všeobecného vzorca (I); ktorá je prípadne premenená na jednu zo svojich solí technikami, dobre známymi odborníkmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA) a všeobecného vzorca (IIB) môžu byť pripravené zo zlúčenín všeobecného vzorca (III) postupom podľa nasledujúcej schémy 2:

Schéma 2



Zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA) môžu byť pripravené z indolín-2-ónu všeobecného vzorca (III) pomocou benzénsulfonyl halogenidu, pokiaľ W predstavuje -SO₂-skupinu alebo pomocou benzyl halogenidu, pokiaľ W predstavuje -CH₂- skupinu, v bezvodom rozpúšťadle ako je dimetylformamid alebo tetrahydrofurán, v prítomnosti hydridu kovu, ako je hydrid sodíka alebo alkoxidu alkalického

kovu, ako je napríklad *tert*-butoxid draslíka, pri teplotách medzi -40 a 25 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA) môžu byť tiež pripravené z alkoholov všeobecného vzorca (II' A) použitím známych metód. Je možné uviesť napríklad systém trifenylofosfín/chlorid uhličitý podľa Angew. Chem. Int. Ed., 1975, 14, 801 alebo trifenylofosfín/C (Hal)₄ systém, v ktorom Hal reprezentuje halogén, v prítomnosti pyridínu podľa Karbohyd. Res., 1978, 61, 511 alebo reakciou s aryl- alebo alkylsulfonyl halogenidom v prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle. Skupiny X môžu byť vymenené: napríklad sulfónová skupina môže byť premenená na halogenid, ako je derivát jódu, reakciou s jodidom alkalického kovu, ako je jodid sodný, postupujúc podľa J. Chem. Soc., 1949, 326. Pokiaľ X predstavuje halogén, halogenid všeobecného vzorca (IIA) môže byť premenený na alkohol všeobecného vzorca (II' A) substitúciou nitrátovým iónom, ktorý je následne redukovaný v prítomnosti kovového katalyzátora, ako je paládium na uhlíku spôsobom, ktorý bol opísaný v J. Med. Chem. 1995, 38, 130 - 136.

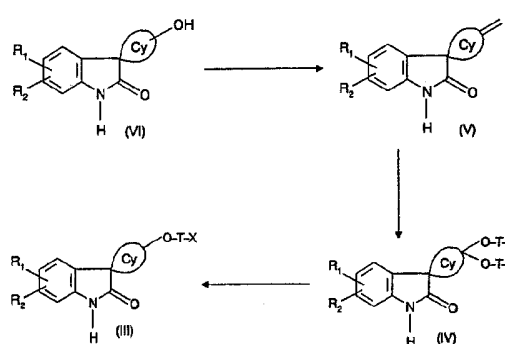
Zlúčeniny všeobecného vzorca (II') môžu byť tiež pripravené zo zodpovedajúcich indolín-2-ónov III' reakciou s reaktantmi 2 za podmienok opísaných skôr pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (III) na zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA). Alkoholová skupina III' bude dočasne chránená (zlúčeniny III' P), napríklad ochrannou skupinou ako je metyl alebo tetrahydropyranyl podľa EP 636,608.

Zlúčeniny IIB môžu byť pripravené z indolín-2-ónu III substitúciou nukleofugnou skupinou X derivátom ZH 1, ako je napríklad primárny alebo sekundárny amín v polárnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, tetrahydrofurán alebo acetonitril, pri teplotách medzi 0 °C a 120 °C podľa povahy nukleofilnej a nukleofugnej skupiny.

Zlúčeniny IIB, pre ktoré -T-Z predstavuje -T-COOH, sú pripravené z alkoholov III', v ktorom T' predstavuje T-CH₂- oxidáciou alkoholu III' za podmienok opísaných pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (II') na zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

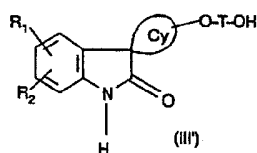
Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sú nové a tvoria časť vynálezu. Môžu byť pripravené nasledujúcou reakčnou schémou 3.

Schéma 3



Indolín-2-óny všeobecného vzorca (III) teda môžu byť získané redukciami acetalov všeobecného vzorca (IV) za miernych podmienok, napríklad postupujúc podľa metódy, opísanej v J. Org. Chem., 1987, 52, 2594 - 2596, pôsobením borohydridu zinočnatého v prítomnosti trimetylsilylchloridu v éteroch alebo chlórovaných rozpúšťadlách, ako je napríklad dichlórmetán alebo pôsobením komplexu dimetylsulfid. BH₃ v prítomnosti trimetylsilyltriflátu v éteroch alebo dichlórmetáne postupujúc podľa metód opísaných

ných v J. Org. Chem., 1903, 58, 6756 - 6765 alebo z alkoholov všeobecného vzorca (III'):

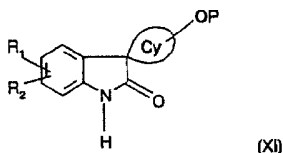


v ktorom R_1 , R_2 , Cy a T sú také, aké boli definované vo všeobecnom vzorci (I), postupujúc podľa metód uvedených skôr pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (II'A) na zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA).

Acetaly všeobecného vzorca (IV) boli získané dobre známymi reakciami, napríklad z ketónu s alkoholom kyslou katalýzou v dehydrujúcom prostredí. Príprava sa môže vykonávať azeotropickým odstránením vody alebo v prítomnosti molekulárných síť, postupujúc podľa Syntéza, 1972, 419.

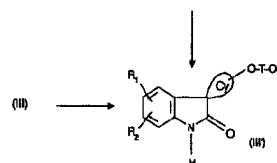
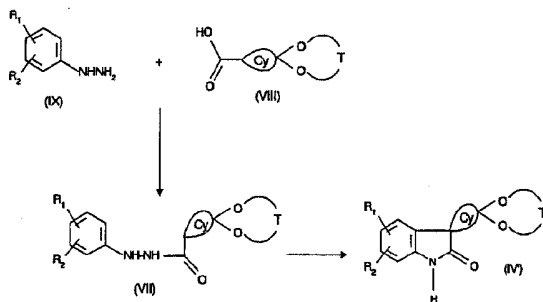
Ketóny všeobecného vzorca (V) môžu byť pripravené zo zodpovedajúcich sekundárných alkoholov všeobecného vzorca (VI) postupujúc podľa mnohých metód dobre známych odborníkom, ktoré zahŕňajú napríklad oxidačné činidlá, ako je oxid chromitý v prostredí kyseliny octovej alebo komplexu oxidu chromitého, ako je pyridinium chlórchromát, v inertných rozpúšťadlách, ako je etylacetát alebo dichlórmetán alebo alternatívne hydrolyzou acetalov všeobecného vzorca (IV').

Alkoholy všeobecného vzorca (VI) môžu byť získané zo zodpovedajúcej zlúčeniny, v ktorej je hydroxylová skupina chránená, napríklad metoxymetylovou alebo tetrahydropyranovou skupinou. Tieto zlúčeniny sú opísané v EP 636,608 alebo sú získané podobným spôsobom. Takto chránené zlúčeniny všeobecného vzorca:



sú vystavené kyslej hydrolyze v alkohole, ako je metanol alebo etanol, alebo v éteri, ako je tetrahydrofurán, pri teplotách medzi -50 a 70 °C. Zlúčeniny všeobecného vzorca (III') môžu byť pripravené podľa uvedenej schémy 4:

Schéma 4



Rovnako tak, ako pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (III) z acetalov všeobecného vzorca (IV) sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (III') pripraviť z cyklických acetalov všeobecného vzorca (IV'), ako je dioxolan, ktorý je získaný z hydrazidu všeobecného vzorca (VII).

Halogenid všeobecného vzorca (III) tiež môže byť konvertovaný na zlúčeninu všeobecného vzorca (III'), postupujúc podľa metód uvedených skôr pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (IIA) na zlúčeniny všeobecného vzorca (II'A).

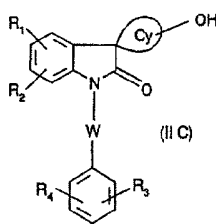
Naopak, a podobne ako pri konverzii zlúčenín všeobecného vzorca (II'A) na zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA) postupujúc podľa už citovaných metód, alkoholy všeobecného vzorca (III') môžu byť takto konvertované na zlúčeniny všeobecného vzorca (III), kde X je nukleofúgná skupina ako je alkyl alebo benzénsulfonan reakciou s alkylhalogenidom alebo fenylsulfonyhalogenidom v inertných rozpúšťadlách v prítomnosti terciárneho amínu alebo v pyridíne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III') sa môžu premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca (III'P), v ktorých alkoholová skupina je chránená, ako bolo uvedené skôr. Zlúčeniny všeobecného vzorca (III'P) môžu byť tiež konvertované na zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA), kde X je dočasne chránený alkohol, postupujúc podľa reakcií, ktoré boli opísané skôr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV'), v ktorom T prinajmenšom rovnajúce sa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, môžu byť pripravené z ketónov všeobecného vzorca (V) reakciou s diolom HO-T-OH za podmienok, uvedených pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (V) na zlúčeniny všeobecného vzorca (IV). Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV') sa môžu tiež získať priamo zo zodpovedajúcich hydrazidov všeobecného vzorca (VII) Brunnerovou reakciou, ktorú opísal Moore, R. F. a kol., J. Chem. Soc., 1951, 3475 - 3478, napríklad zahrievaním v rozpúšťadlách ako je chinolín, v prítomnosti oxidu kovu alebo kovu alkalickéj zeminy, ako je oxid vápenatý. Reakcia sa tiež môže vykonávať zahrievaním v inertných rozpúšťadlách, ako je tetralín, naftalén alebo 1,2,3,4-tetra-metylbenzén, postupujúc podľa metód, ktoré opísal Wolff, J. a kol., Tetrahedron, 1986, 42, 15, 4267 - 4272, vychádzajúc z lítnej soli pripravenej vopred v inertnom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán a pri nízkej teplote.

Tieto fenylhydrazidové deriváty všeobecného vzorca (VII) sa môžu získať z fenylhydrazínu všeobecného vzorca (IX), ktorý je známou zlúčeninou alebo zlúčeninou pripravenou známymi metódami a z derivátov karboxylových kyselín všeobecného vzorca (VIII), ako sú estery, chloridy alebo zmiešané anhydridy získané reakciou alkylchloromravnáču, výhodne izobutyl chloromravnáču, v prítomnosti bázy, postupujúc podľa bežných všeobecných metód, ktoré sú dobre známe odborníkom. Kyseliny všeobecného vzorca (VIII) sú známe alebo sú pripravené známymi metódami.

Alternatíva pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom T predstavuje $-\text{CH}_2-$ a Z predstavuje $-\text{COOZ}_1$ skupinu, v ktorej Z_1 predstavuje vodík, (C_1-C_3) alkyl alebo benzyl, zahŕňa použitie alkoholu všeobecného vzorca:

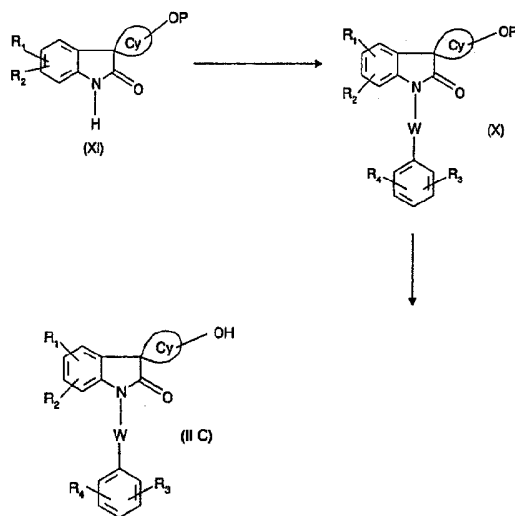


v ktorom R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W a Cy sú také, ako boli definované vo všeobecnom vzorci (I), čo sú známe produkty alebo produkty pripravené podľa EP 636,609, ktoré sú alkylované silnými alkylačnými činidlami, ako je trifluorometánsulfonnan všeobecného vzorca $CF_3SO_2O-CH_2-COOAlk$ všeobecného vzorca (3), vytvorený in situ reakciou trilátu strieborného so zodpovedajúcim halogenovaným derivátom, v ktorom Alk predstavuje $(C_1-C_4)alkyl$, v halogenovanom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán alebo chlorid uhličitý, v prítomnosti bázy, ako je 2,6-di-*tert*-butylpyridín, postupujú podľa metód opísaných pre alkyltrifluórmétánsulfonany v Carbohydrate Research, 1975, 44, C_5-C_7 .

Takto získané estery môžu byť vymenené alebo štepené za už uvedených všeobecných podmienok.

Alkoholy všeobecného vzorca (IIC) môžu byť pripravené podľa nasledujúcej schémy 5.

Schéma 5:



Alkoholy všeobecného vzorca (IIC) môžu byť pripravené z chránených zlúčenín všeobecného vzorca (X) zbavením ochranných skupín za rovnakých podmienok ako pri konverzii zlúčenín všeobecného vzorca (XI) na zlúčeniny všeobecného vzorca (VI).

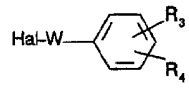
Zlúčeniny všeobecného vzorca (X) sú získané zo zlúčenín všeobecného vzorca (XI) postupujú podľa metód opísaných v EP 636,608 s halogenidmi všeobecného vzorca (2) za podmienok už opísaných pre konverziu zlúčenín všeobecného vzorca (IIB) na zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a zlúčenín všeobecného vzorca (III) na zlúčeniny všeobecného vzorca (IIA).

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) môže byť tiež konvertovaná na inú zlúčeninu všeobecného vzorca (I), nesúcu polyfunkčný zvyšok ako bol definovaný pre Z , obzvlášť $-NR_{11}COR_{12}$ alebo $-CONR_{11}R_{12}$, pričom reakcie sú vykonávané postupujú podľa známych metód pre syntézu peptidov, opísaných napríklad v Bodansky, M., Principles of

Peptid Synthesis, 2. vyd., 1993 a Bodansky, M., Peptid Chemistry, Springer Verlag; tieto metódy teda umožňujú vyhnúť sa racemizácii asymetrických centier, ktoré sú prípadne nesené aminokyselinami.

Reaktanty ZH všeobecného vzorca (1) sú komerčne dostupné alebo pripravené známymi metódami.

Deriváty všeobecného vzorca (2):



sú tiež pripravené známymi metódami. Konkrétne benzénsulfonylhalogenidy, v ktorých $W = -SO_2-$ a R_3 a R_4 sú ako bolo definované skôr pre všeobecný vzorec (1), sú pripravené známymi metódami. Tak napríklad 4-dimetylamino-benzénsulfonylchlorid je pripravený podľa Sukenik, C. N. a kol., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 851 - 858. Všeobecnejšie, benzénsulfonylhalogenidy, substituované dimetylaminoskupinou sú známe a/alebo sú pripravené známymi metódami; 4-benzoyloxybenzénsulfonylchlorid je pripravený podľa EP 229,566.

Alkoxybenzénsulfonylchlorid je pripravený z alkoxybenzén-sulfonanu sodného, ktorý je sám získaný reakciou alkyhalogenidu s hydroxybenzénsulfonanom sodným.

Benzénsulfonylhalogenidy sú získané podľa Col. Czechoslov. Chem. Commun., 1984, 49, 1184, z anilínových derivátov substituovaných rovnakou skupinou a uvedený anilínový derivát je sám získaný zo zodpovedajúceho nitroderivátu.

Benzénsulfonylhalogenid všeobecného vzorca (2), v ktorom substituent v polohe 4 predstavuje $-NHCON(CH_2CH_3)_2$ skupinu, môže byť získaný reakciou chlorsulfónovej kyseliny s N,N' -dietyl- N -fenyľmočovinou, ktorá je samotná získaná reakciou anilínu s dietylkarbamoylchloridom.

V prípade, že R_3 alebo R_4 predstavujú N -substituovaný karbamoyl, je možné kondenzovať zlúčeninu všeobecného vzorca (2), v ktorom R_3 je prekursor karboxylovej kyseliny, ako je N -benzylkarbamoyl, odstrániť ochrannú skupinu hydrolyzou a potom kondenzovať s požadovaným aminorom alebo alternatívne priamo pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca (2), v ktorom R_3 má požadovanú hodnotu. Reakcia je všeobecne vykonávaná zo správne zvolených anilínov, ktoré sú samotné získané redukciami zodpovedajúcich nitroderivátov.

Anilíny sú diazotizované za zvyčajných podmienok kyselinou dusitou a ponechané reagovať s SO_2 v prítomnosti chloridu meďnatého postupujú podľa J. Heterocyclic Chem., 1986, 23, 1253.

Benzylhalogenidy, v ktorých W predstavuje $-CH_2-$, sú známe alebo pripravené známymi metódami. Je možné napríklad uviesť J. V. Rajanbabu, J. Org. Chem., 1986, 51, 1704 - 1712 publikácie citovanej v EP 636,609.

Deriváty halogenometylbenzénu môžu byť všeobecne pripravené reakciou N -halogenosukcínimidov so zodpovedajúcimi derivátmi metylbenzénu a postupujú podľa EP 229,566.

Reakcia sa vykonáva v rozpúšťadle, ako je chlorid uhličitý, v prítomnosti dibenzoylperoxidu. Je tiež možné pripraviť halogenometylbenzénové deriváty zo zodpovedajúcich hydroxymetylbenzénových derivátov reakciou s bromidom fosforitým v éteri alebo reakciou s tionylchloridom. Zlúčeniny všeobecného vzorca (3) sú získané z alkyljódacetátu a zo solí trifluórmétánsulfónovej kyseliny, ako je strieborná soľ, postupujú podľa Chem. Reviews, 1977, 77.

Kvartérne amóniá, N -oxidové a S -oxidové deriváty a sulfónany zlúčenín všeobecného vzorca (I) predstavujú sú-

časť vynálezu a sú pripravené zvyčajným spôsobom reakciou buď s alkylhalogenidom, alebo oxidáciou peroxidom vodíka alebo perkyselinou, ako je kyselina peroctová alebo kyselina metachlórperbenzoová, v inertných rozpúšťadlách.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu obsahovať aminy alebo kyslé funkčné skupiny, ktoré môžu byť premenené na amidové funkčné skupiny reakciou buď s derivátmi kyselín, alebo s derivátmi amidov, ktoré môžu zahŕňať asymetrické uhľíky. Je možné uviesť neracemizované väzobné reakcie, ktoré sú dobre známe odborníkom, najmä v peptidovej syntéze, je napríklad možno uviesť Wunsch, E. v *Methoden der organischen Chemie (Synthese von Peptiden)*, 1974, 15, diel 1 + 2, Thieme Verlag, Stuttgart alebo Jones, J. H., V *The Peptides*, 1979, 1, 65 - 104, Gross, E., Meienhofer, J., Academic Press alebo M. Bodansky, *Principles of Peptid Synthesis and Peptid Chemistry*, 1993, Springer Verlag.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), uvedené skôr, tiež zahŕňajú zlúčeniny, v ktorých jeden alebo viacero atómov vodíka, uhlíka alebo halogénu, obzvlášť chlóru alebo fluóru, je nahradených ich zodpovedajúcimi rádioaktívnymi izotopmi, napríklad trítom alebo uhlíkom-14. Takto označené zlúčeniny sú užitočné vo výskume, metabolických alebo farmakokinetických štúdiách alebo v biochemických testoch ako receptorové ligandy.

Afinita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu na V1 receptory vazopresínu bola určená in vitro použitím metód opísaných v Lynch, C. J. a kol., *J. Biol. Chem.*, 1985, 260, 5, 2844 - 2851. Tieto metódy spočívajú v štúdiu premiestňovania trítiového vazopresínu, viazaného k V1 miestam kryších pečňových membrán.

Podobne bola určená afinita zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu k oxytocínovým receptorom in vitro premiestňovaním rádiojódaného oxytocínového analógu, viazaného k receptorom membránových prípravkov z prsných žliaz gravidných kryš, postupujúc podľa techník podobných metódam, ktoré sú opísané v Elands, J. a kol., *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 147, 197 - 207.

Afinita zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu k V2 receptorom bola meraná na prípravku z hovädzej pečňovej membrány, postupujúc podľa metód upravených z Crause, P. a kol., *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1982, 28, 529 - 541 a z Stassen, F. L. a kol., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1982, 233, 50 - 54. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu inhibujú väzbu trítiového arginín - vazopresínu k receptorom membránového prípravku. Hodnoty IC_{50} zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú nízke a všeobecne sa pohybujú od 10^{-5} do 10^{-9} M.

Agonistický alebo antagonistický účinok na receptory vazopresínu pri zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu, podávaných orálne, bol určený pri normálne hydratovaných kryších (kmeň Sprague - Dawley), postupujúc podľa techník, opísaných v Br. *J. Pharmacol.*, 1992, 105, 787 - 791. Diuretický účinok, všeobecne pozorovaný pri zlúčeninách všeobecného vzorca (I) a pri niektorých zlúčeninách v dávkach menších alebo rovnajúcich sa 10 mg/kg, ukazuje, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) predstavujú účinných V_2 antagonistov.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú účinné pri podávaní rôznymi cestami, obzvlášť pri podávaní orálnou cestou.

Pri týchto zlúčeninách neboli pozorované známky toxicity pri podávaní vo farmakologicky účinných dávkach a ich toxicita je teda zlučiteľná s ich lekársym použitím ako lieku.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu umožňujú buď napodobniť, alebo inhibovať selektívne účinky vazop-

resínu a/alebo oxytocínu. Z týchto zlúčenín antagonizujú vazopresínových receptorov môžu intervenovať pri regulácii centrálného a periférneho obehu, najmä koronárneho, renálneho a gastrického obehu a v regulácii vody a uvoľňovaní adrenokortikotropného hormónu (ACTH). Vazopresínové agonizujúce môžu výhodne nahradiť vazopresín alebo jeho analógy v liečení diabetes insipidus; môžu sa tiež použiť pri liečení enurézie a pri regulácii hemostázy, liečení hemofilie alebo von Willebrandovho syndrómu, alebo doštičkovej agregácie protilátky, Laszlo, F. A., *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43, 73 - 108, *Drug Investigation*, 1990, 2 (Suppl. 5), 1 - 47. Samotné hormóny vazopresín a oxytocín a niektoré ich peptidové alebo nepeptidové analógy sa používajú na terapiu a je preukázaná ich účinnosť (Vasopresin, Gross, P. a kol., publikoval John Libbey Eurotext, 1993, obzvlášť 243 - 257 a 549 - 562, Laszlo, F. A. a Laszlo, F.A. Jr., *Clinical Perspectives for Vasopresin Antagonists*, *Drug News Perspect.*, 1993, 6, 8, North, W. G., *J. Clin. Endocrinol.*, 1991, 73, 1316 - 1320, Legros, J. J. a kol., *Prog. Neuro Pharmacol. Biol. Psychiat.*, 1988, 12, 571 - 586, Andersson, K. E. a kol., *Drugs Today*, 1988, 24, 7, 509 - 528, Stump, D. L. a kol., *Drugs*, 1990, 39, 38 - 53, Calabiano, S. a kol., *Drugs Future*, 1988, 13, 25 - 30, Mura, Y a kol., *Clin Nephrol.* 1993, 40, 60 - 61, Faseb, J., 1994, 8, 5, A587, 3398).

Tento typ V_2 antagonistických molekúl s akvaretickým profilom má široké spektrum terapeutických indikácií a predstavuje významnú inováciu v liečení srdcovej nedostatočnosti, hyponatrémie, porúch regulácie vody, zadržiavania vody a podobne. Tento typ zlúčenín môže výhodne nahradiť konvenčné diuretiká pri všetkých patológiách, pri ktorých sú odporúčané u človeka i pri zvieratách. Tieto molekuly je tiež možné využiť na liečenie hypertenzie v kombinácii s antihypertenzívami z iných terapeutických tried ako sú napríklad beta-blokátory, inhibítory konverzie enzýmu alebo alternatívne antagonizujú receptory angiotenzínu II.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú teda užitočné najmä pri liečení porúch centrálnych a periférnych nervových systémov, kardiovaskulárneho systému, endokrinného a hepatického systému, renálnej oblasti, gastrickej, intestinálnej a pulmonárnej oblasti, v oftalmológii a pri poruchách sexuálneho správania u človeka i pri zvieratách.

Ďalším predmetom predkladaného vynálezu sú farmaceutické kompozície, obsahujúce účinnú dávku zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo hydrátu a vhodné excipienty. Uvedené excipienty sú zvolené podľa farmaceutickej formulácie a požadovaného spôsobu podávania.

Vo farmaceutických kompozíciách podľa predkladaného vynálezu na orálne, sublinguálne, subkutánne, intramuskulárne, intravenózne, topické, intratracheálne, intranasálne, transdermálne, rektálne alebo intraokulárne podávanie môžu byť účinné zložky uvedeného všeobecného vzorca (I) alebo ich možné soli, solváty alebo hydráty podávané ako jednotkové formulácie, ako zmesi s konvenčnými farmaceutickými vehikulami, a to zvieratám a človeku kvôli profylaxii alebo liečeniu uvedených porúch alebo chorôb. Vhodné dávkovacie jednotky zahŕňajú formulácie na podávanie orálnou cestou, ako sú tabletky, želatínové kapsuly, prášky, granuly a orálne roztoky alebo suspenzie, formácie na podávanie sublinguálne, bukalne, intratracheálne alebo intranasálne, subkutánne, formulácie na podávanie intramuskulárne alebo intravenózne a formulácie na podávanie rektálne. Pre topické aplikácie môžu byť zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu používané v krémoch, mastiach, roztokoch alebo očných vodách.

Aby sa dosiahol požadovaný profylaktický alebo terapeutický účinok, dávka účinnej zložky sa môže meniť medzi 0,01 a 50 mg na kg telesnej hmotnosti za deň. Každá jednotková dávka môže obsahovať od 0,5 do 1000 mg, výhodne od 1 do 500 mg účinnej zložky v kombinácii s farmaceutickým vehikulom. Táto jednotková dávka môže byť podávaná 1 až 5 krát za deň tak, aby celková denná dávka bola 0,5 až 5000 mg a výhodne 1 až 2500 mg.

Pokiaľ je pevná kompozícia pripravená vo forme tabliet, hlavná farmaceutická zložka je zmiešaná s farmaceutickým vehikulom, ako je želatína, škrob, laktóza, stearan horečnatý, mastenec, arabská guma a podobne. Tabletky môžu byť pokrývané sacharózou, derivátmi celulózy alebo ďalšími vhodnými látkami alebo môžu byť alternatívne ošetrené tak, že majú trvalý alebo predĺžený účinok, a tak, že nepretržite uvoľňujú vopred určené množstvo účinnej látky.

Prípravok vo forme želatínových kapsúl bol získaný zmiešaním aktívnej zložky s riedidlom a vliatím získanej zmesi do mäkkých alebo tvrdých želatínových kapsúl.

Prípravok vo forme sirupu alebo elixíru, alebo vo forme na podávanie po kvapkách môže obsahovať účinnú zložku v spojení so sladidlom, výhodne s nekalorickým sladidlom, metylparabénom a propylparabénom tak s antiseptickým činidlom rovnako ako s činidlom, ktoré dáva prípravku vhodnú chuť a farbu.

Vodou dispergovateľné prášky alebo granuly môžu obsahovať účinnú zložku v zmesi s dispergujúcim činidlom alebo zmáčacím činidlom, alebo suspenzným činidlom, ako je polyvinylpyrrolidón, rovnako tak ako so sladidlom alebo činidlom, upravujúcim chuť.

Na rektálne podávanie sa používajú čapíky, ktoré sú pripravené s väzobnými činidlami, ktoré sa topia pri rektálnej teplote, napríklad kakaové maslo alebo poly(etylén)glykoly.

Na parenterálne podávanie sa používajú vodné suspenzie, izotonické soľné roztoky alebo sterilné injektovateľné roztoky, ktoré obsahujú farmakologicky prípustné disperzné a/alebo zmáčacie činidlá, napríklad propylénglykol alebo butylénglykol.

Účinná zložka tiež môže byť podávaná v mikrokapsulách, prípadne jedným alebo viacerými vehikulami alebo aditívami, alebo alternatívne s matricami, ako je polymér alebo cyklodextrín (náplasti alebo kompozície s trvalým vylučovaním).

Kompozície podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť na liečenie alebo prevenciu rôznych od vazopresínu závislých alebo od oxytocínu závislých porúch a pri dysfunkciách sekrécie vazopresínu alebo oxytocínu, pri kardiovaskulárnych poruchách ako je hypertenzia, pulmonárna hypertenzia, srdcová nedostatočnosť, obehová nedostatočnosť, infarkt myokardu, ateroskleróza alebo koronárny vazospazmus, obzvlášť u fajčiarov, nestabilných angín a PTCA (perkutánna transluminálna koronárna angioplastika), srdcová ischemia, porucha hemostázy, najmä hemofília alebo von Willebrandov syndróm; poruchy centrálného nervového systému ako napríklad migrény, cerebrálny vazospazmus, cerebrálna hemorágia, cerebrálne edémy, depresie, úzkosti, bulímia, psychotické stavy alebo poruchy pamäti; renopatia a renálna dysfunkcia, ako sú edémy, renálny vazospazmus, renálna kortikálna nekróza, nefrotický syndróm, hyponatrémia, hypokalaémia, diabetes, Schwartz - Bartterov syndróm alebo renálna litiázia, poruchy gastrického systému, ako je gastrický vazospazmus, hepatocirhóza, vrede, patologické vracanie, napríklad nauzea, do toho počítajúcu nauzeu spôsobenú chemoterapiou, morská choroba alebo alternatívne syndróm nedostatočnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), diabetes insi-

pidus a enurezis, poruchy hepatického systému ako je cirhóza pečene, abdominálny ascites a všetky poruchy indukujúce abnormálne zadržiavanie vody, suprenálne poruchy (Cushingova choroba) a obzvlášť hyperkorticizmus a hyperaldosteronémia. Kompozície podľa predkladaného vynálezu sa môžu tiež použiť na liečenie porúch sexuálneho správania, nadváhy a obezity výhodným nahradením bežných diuretik, ktoré sú pri týchto indikáciách zvyčajne používané. U žien môžu byť kompozície podľa predkladaného vynálezu použité na liečenie dysmenorhey alebo predčasných pôrodných sťahov. Kompozície podľa predkladaného vynálezu môžu sa tiež použiť pri liečení pľúcnej rakoviny s malými bunkami, hyponatremických encefalopatií, Raynaudovej choroby, Meniérovho syndrómu, pulmonárneho syndrómu, glaukómu a pri prevencii kataraktov a pri pooperačnom liečení, najmä po abdominálnych, srdcových alebo hemoragických chirurgických zákrokoch.

Kompozície podľa predkladaného vynálezu môžu obsahovať okrem látok všeobecného vzorca (I) uvedených skôr alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov alebo hydrátov tiež ďalšie účinné zložky, ktoré sa môžu použiť na liečenie porúch alebo chorôb, uvedených skôr.

Ďalším predmetom predkladaného vynálezu sú preto farmaceutické kompozície obsahujúce väčší počet účinných zložiek v kombinácii, pričom jednou z nich je zlúčenina podľa predkladaného vynálezu.

Podľa predkladaného vynálezu teda môžu byť pripravené farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu v kombinácii so zlúčeninou, ktorá pôsobí na systém renín - angiotenzín, ako inhibítor konverzie enzýmu, antagonista angiotenzínu II alebo renínový inhibítor. Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu môže byť napríklad kombinovaná s periférnym vazodilatantom, inhibítorom vápnika, beta-blokátorom, alfa₁-blokátorom alebo diuretikom. Takéto kompozície sú užitočné obzvlášť pri liečení hypertenzie alebo srdcového zlyhania. Môžu sa tiež kombinovať dve zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu: špecifický antagonista receptora V₁ so špecifickým antagonistom oxytocínu alebo V₁ antagonista, alebo V₂ antagonista, alebo V₂ antagonista a V₁ agonista.

Kompozície podľa predkladaného vynálezu výhodne obsahujú látku všeobecného vzorca (I.1), (I.2), (I.3) alebo (I.4) uvedenú skôr alebo jednu z ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov alebo hydrátov. Každá z týchto zlúčenín sa môže tiež kombinovať so špecifickým antagonistom angiotenzínu II, výhodne s irbesartanom. Tieto kombinácie umožňujú zosilniť terapeutické účinky zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce prípravy a príklady ilustrujú vynález bez toho, aby obmedzovali jeho rozsah.

Nukleárne magnetické rezonančné spektrá boli získavané v DMSO-d₆, pokiaľ nie je uvedené inak, a to pri 200 MHz a chemické posuny boli vyjadrované v ppm. Sú použité nasledujúce skratky:

s = singlet
m = multiplet
t = triplet
q = kvintuplet

Príprava I

Alkoholy všeobecného vzorca (VI)

5-Etoxy-3-spiro-(4-hydroxycyklohexán)indolín-2-ón.
Zlúčenina VI.1

Roztok 22 g 5-etoxy-3-spiro-(4-metoxymetyloxycyklohexán)indolín-2-ón, pripravený podľa EP 636,608 v 130 ml metanolu a 9 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (36 %) sa zahrieva pri teplote 40 °C v čase 3 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená a precipitát bol potom postupne odfiltrovaný, preplachovaný dietyléterom a sušený, čím sa získal polárny izomér očakávaného produktu. Teplota topenia = 225 °C. Do filtrátu bolo pridaných 50 ml vody a potom bol postupne metanol odparený, extrakcia bola vykonávaná dichlórmetánom a organické fázy boli premývané vodou, sušené a odparené, čím sa získal očakávaný produkt vo forme zmesi izomérov. Teplota topenia: 170 °C.

5-Chloro-3-spiro-(4-hydroxycyklohexán)indolín-2-ón. Zlúčenina VI.2

Príprava bola vykonávaná rovnakým postupom ako skôr z 5-chloro-3-spiro-(4-metoxymetyloxycyklohexán)-indolín-2-ónu pripraveného z 5-chloro-indolín-2-ónu metódou opísanou v EP 636,608. Očakávaný produkt bol izolovaný po extrakcii dichlórmetánom vo forme izomérov. Teplota topenia: 260 °C.

Príprava II

Ketóny všeobecného vzorca (V)

5-Etoxy-3-spiro-(4-oxocyklohexán)indolín-2-ón. Zlúčenina V.1

3,8 g 5-etoxy-3-spiro-(4-hydroxycyklohexán)-indolín-2-ónu VI.1 (zmes izomérov) a 5,8 ml pyridínu bolo rozpustených v 250 ml etylacetátu a bolo pridaných 6,3 g pyridínium chlórchromanu, adsorbovaného na 29 g neutrálneho kyslíčnika hlinitého. Reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote 25 °C počas 16 hodín, potom bola vykonávaná filtrácia a rozpúšťadlo bolo odparené z filtrátu, 3,4 g očakávaného produktu bolo izolované po rekryštalizácii z toluénu za prítomnosti aktívneho uhlia. Teplota topenia: 168 °C.

5-Chloro-3-spiro-(4-oxocyklohexán)indolín-2-ón. Zlúčenina V.2

Táto zlúčenina bola pripravená podľa toho istého postupu ako pri príprave zlúčeniny V.1 z 5-chloro-3-spiro-(4-hydroxycyklohexán)indolín-2-ónu VI.2. Teplota topenia: 220 °C.

Príprava III

Acetaly všeobecného vzorca (IV)

5-Etoxy-3-spiro-[4,4-di-(2-chlóretyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón. Zlúčenina IV.1

3 g 5-etoxy-3-spiro-4-oxocyklohexán)indolín-2-ónu V.1 boli rozpustené v 30 ml toluénu a 4,6 ml 2-chlóretanolu, bolo pridaných 20 g 5A molekulárneho síta a 0,22 g kyseliny metánsulfónovej. Reakčná zmes bola miešaná počas 18 hodín pri teplote 20 °C, potom bola vykonávaná filtrácia a molekulárne sito bolo preplachované dichlórmetánom. Rozpúšťadlo bolo odparené a očakávaný produkt bol potom kryštalizovaný z dietyléteru. Teplota topenia: 170 °C.

5-Etoxy-3-spiro-[4,4-di-(3-chlópropyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón. Zlúčenina IV.2

Príprava bola vykonávaná rovnakým postupom ako príprava zlúčeniny (IV.1) z rovnakého ketónu (V.1) a 3-chlópropanolu. Teplota topenia: 147 °C.

5-Chloro-3-spiro-[4,4-di-(2-chlóretyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón. Zlúčenina IV.3

Príprava bola vykonávaná rovnakým postupom ako príprava zlúčeniny IV.1 zo zlúčeniny V.2 a 2-chlóretanolu. Teplota topenia: 174 °C.

Príprava IV

Deriváty všeobecného vzorca (III)

5-Etoxy-3-spiro-[4-(3-chlópropyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón (zmes izomérov).

Zlúčenina III.1

2,2 ml 0,29 M roztoku borohydridu zinočnatého v dietyléri (pripraveného metódou opísanou v Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 4, 1411 - 1415) bolo pomaly pridávaných pri teplote 0 °C do 0,55 g acetalu IV.2 v 3 ml dichlórmetánu, nasledované 0,34 ml trimetylchlórsilánu. Reakčná zmes bola miešaná počas 16 hodín pri teplote 200 °C a potom bolo postupne pridaných 10 ml nasýteného roztoku NaHCO₃, extrakcia bola vykonávaná etylacetátom a organické fázy boli premývané nasýteným roztokom NaCl. Po sušení nad MgSO₄ a odparení bolo izolovaných 0,4 g oleja, ktorý bol chromatografovaný na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 8/2 (objemovo) zmesi cyklohexán/etylacetát. Očakávaný produkt bol izolovaný (zmes izomérov) vo forme živice.

¹H NMR, CDCl₃, 200 MHz: 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-Etoxy-3-spiro-[4-(2-chlóretyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón (zmes izomérov).

Zlúčenina III.2

Príprava bola vykonávaná rovnakým postupom ako príprava zlúčeniny III.1 zo zlúčeniny IV.1.

¹H NMR, CDCl₃, 200 MHz: 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-Chloro-3-spiro-[4-(2-chlóretyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón (zmes izomérov).

Zlúčenina III.3

Príprava bola vykonávaná rovnakým postupom ako príprava zlúčeniny III.1 zo zlúčeniny IV.3.

¹H NMR, DMSO-d₆, 200 MHz: 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-Etoxy-3-spiro-[4-(2-tozyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón.

Zlúčenina III.4

17,97 g tozylchloridu bolo pridaných pri teplote 0 °C do 19,25 g zlúčeniny III.1 opísanej v príprave X v 130 ml pyridínu. Reakčná zmes bola miešaná pri teplote 20 °C v čase 3 hodiny. Reakčná zmes bola vliata do 650 ml vody a potom miešaná počas 30 minút. 28,06 g očakávaného produktu bolo izolovaných po izolácii, premývaniach vodou a sušení pri teplote 40 °C za vákua v prítomnosti oxidu fosforečného. Produkt získaný z polárneho izoméru III.1 sa topí pri teplote 152 °C.

Príprava V

Deriváty všeobecného vzorca (IIA)

5-Etoxy-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]-3-spiro-[4-(2-chlóretyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón (zmes izomérov). Zlúčenina IIA.1

0,29 g *tert*-butoxidu draselného bolo pridaných do roztoku, ochladeného na -60 °C, 0,75 g chlórovaného derivátu III.2 a 0,75 g 4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl chloridu v 90 ml tetrahydrofuránu. Teplota bola nechaná vystúpiť na 20 °C, reakčná zmes bola miešaná v čase 2 hodiny, potom bolo pridaných 30 ml 15 % NaCl roztoku a postupne bola vykonávaná extrakcia etylacetátom, organické fázy boli premývané roztokom 15 % NaCl, organické fázy boli sušené nad MgSO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a reziduum bolo chromatografované na sili-

kagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 85/15 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát, čím sa izoloval očakávaný produkt vo forme živice.

¹H NMR DMSO-d₆ 200 MHz: 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-Etoxy-1-[4-(N',N'-dietylureido)-2-metoxi-benzénsulfonfyl]-3-spiro-[4-(2-tozyloxyetyloxy)-cyklohexán-indolín-2-ón. Zlúčenina IIA.2

0,25 g tozylchloridu bolo pridaných pri teplote 0 °C do roztoku 0,18 ml trietylamínu a 0,25 g 5-etoxy-1-[4-(N',N'-dietylureido)-2-metoxibenzén-sulfonfyl]-3-spiro-[4-(2-hydroxyetyloxy)cyklohexán-indolín-2-ónu] pripraveného v EP 0,636,608 v 3 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes bola miešaná počas 48 hodín pri teplote 20 °C, bolo pridaných 10 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a potom bola postupne vykonávaná extrakcia etylacetátom, organické fázy boli sušené nad MgSO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a rezíduum bolo chromatografované na silikagéli, eluent: 99/1 (objemovo) a potom 95/5 dichlórmetán/metanol. Teplota topenia: 80 °C.

5-Etoxy-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxi-benzénsulfonfyl]-3-spiro-[4-(2-tozyloxyetyloxy)-cyklohexán-indolín-2-ón. Zlúčenina IIA.3

Očakávaný produkt bol izolovaný rovnakým spôsobom ako pri príprave zlúčeniny IIA.2 vychádzajúc z 5-etoxy-1-[4-(2-hydroxyetyloxy)-cyklohexán-indolín-2-ónu] alebo reakciou 4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxi-benzénsulfonfyl chloridu so zlúčeninou III.4 za podmienok, opísaných pri príprave zlúčeniny IIA.1. Teplota topenia: 142 °C.

Príprava VI

Alkoholy všeobecného vzorca (II'A)

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-hydroxyetyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonfyl]-indolín-2-ón. Zlúčenina II'A.1

a) 5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-nitrooxyetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzén-sulfonfyl]-indolín-2-ón. Zlúčenina II'A.1

Zmes 0,6 g zlúčeniny IIA.1, 0,8 g dusičnanu strieborného a 0,25 g jodidu sodného v 10 ml acetonitrilu bola zahrievaná pri teplote spätného toku počas 48 hodín. Soli boli separované filtráciou a rozpúšťadlá boli odparené. Očakávaný produkt bol izolovaný chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 80/20 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Teplota topenia: 80 °C (hydrát).

b) 0,5 g uvedeného dusičnanu, 0,5 ml cyklohexénu a 0,5 g 10 % paládia na aktívnom uhlí bolo zahrievané pri teplote spätného toku v čase 1 hodinu v 15 ml etanolu, katalyzátor bol potom separovaný filtráciou, rozpúšťadlo bolo odparené a rezíduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané dichlórmetánom a potom 99/1 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Bola izolovaná zmes izomérov očakávaného produktu. Teplota topenia: 120 °C (hemihydrát). Potom nasledoval polárny izomér, ktorý bol kryštalizovaný zo zmesi izopropyléteru a etylacetátu (1/1, objemovo). Teplota topenia: 189 °C (hydrát).

5-Etoxy-3-spiro-[4-(3-hydroxypropyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-amylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonfyl]-indolín-2-ón. Zlúčenina II'A.2

a) 5-Etoxy-3-spiro-[4-(3-metoxymetyloxy-propyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-amylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonfyl]-indolín-2-ón

5-Etoxy-3-spiro-[4-(3-metoxymetyloxypropyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón III'.2P z prípravy X bol kondenzovaný s N-*tert*-amylkarbamoyl-2-metoxysulfonfyl chloridom postupom, opísaným v príprave V, čím sa získal očakávaný produkt, ktorý bol použitý tak, ako bol získaný, v nasledujúcej fáze.

b) Zmes 0,5 g zlúčeniny získanej v a) v 1,5 ml metanolu a 0,2 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (36 %), bola zahrievaná pri teplote 50 °C počas 1 hodinu. Bolo pridaných 5 ml vody, extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, rozpúšťadlá boli potom odparené a očakávaný produkt bol potom izolovaný po chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 1/1 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Teplota topenia: 120 °C.

Príprava VII

Indolín-2-ón všeobecného vzorca (II.B)

5-Chloro-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón (zmes izomérov). Zlúčenina IIB.1

Zmes 0,57 g zlúčeniny III.3, 0,5 g morfolínu a 0,27 g NaI v 6 ml dimetylformamidu bolo zahrievaných počas 24 hodín pri teplote 85 °C. Do reakčnej zmesi bolo pridaných 10 ml vody a 10 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a potom bola postupne vykonávaná dvakrát extrakcia etylacetátom, organické fázy boli sušené nad MgSO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a rezíduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané dichlórmetánom a potom 98/2 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol, čím bolo izolovaných 0,5 g očakávaného produktu vo forme oleja.

¹H NMR: 10,4 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,6 (m, 7H), 2,4 (m, 6H), 1,9 - 1,6 (m, 8H).

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-N-*tert*-butyloxykarbonyl-N-(benzyloxykarbonylmetyl) amino)etyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón (zmes izomérov). Zlúčenina IIB.2

1,5 g tozylátu III.4 (zmes izomérov), 0,66 g benzyl glycinát hydrochloridu a 0,35 uhličitanu sodného v 80 ml acetonitrilu bolo zahrievané pri teplote 60 °C počas 48 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, rezíduum bolo vybrané 40 ml etylacetátu, organická fáza bola premývaná vodou, sušená nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené. Rezíduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 99/1 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol a bola izolovaná živica, ktorá bola rozpustená v 20 ml dioxánu. Bolo pridaných 0,13 g MgO a 0,539 g di-*tert*-butyldikarbonátu, rozpusteného v 10 ml dioxánu pri teplote 5 °C a reakčná zmes bola miešaná pri teplote 20 °C počas 16 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené, rezíduum bolo vybrané etylacetátom, organická fáza bola premývaná postupne roztokom pufru pH = 2, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného a vodou.

Sušenie bolo vykonávané nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené. Po čistení chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 5/5 (objemovo) zmesou etylacetát/cyklohexán, bol očakávaný produkt získaný vo forme živice.

¹H NMR: 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 až 3,6 (m, 5H), 1,4 až 2,1 (m, 8H), 1,2 až 1,4 (m, 12H).

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-N-*tert*-butyloxykarbonyl-amino)etyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón. Zlúčenina (IIB.3)

a) 5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-aminoetyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón.

Zmes 1,5 g zlúčeniny III.4 (získaná z polárneho izoméru III'1 a 0,23 g azidu sodného v 15 ml dimetylformamidu bolo zahrievaných pri teplote 50 °C počas 16 hodín. Bolo

pridaných 30 ml vody, extrakcia bola vykonávaná dvakrát etylacetátom. Organické fázy boli usušené nad Na_2SO_4 , rozpúšťadlo bolo čiastočne odparené za zníženého tlaku na objem zhruba 20 ml. Uvedený roztok bol vodíkován pri teplote 60 °C za tlaku 106 Pa v prítomnosti 0,6 g Lindlarovho katalyzátora (paládium nad CaCO_3). Katalyzátor bol odfiltrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Rezíduum bolo chromatografované na kolóne silikagélu, pričom vymývanie bolo vykonávané 90/10 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Hydrát hydrochloridu očakávaného produktu bol izolovaný po rekryštalizácii v etylacetáte, nasledovanej hydrochloráciou v etylacetáte. Teplota topenia: 168 °C.

b) Postupne bolo pridaných 0,4 ml 2N hydroxidu sodného, 0,059 oxidu horečnatého a 0,19 g di-*tert*-butyldikarbonátu, rozpusteného v 7 ml dioxánu pri teplote okolo +5 °C do 0,27 g predchádzajúcej zlúčeniny v 20 ml dioxánu. Po miešaní počas 2 hodín pri teplote 20 °C bolo rozpúšťadlo odparené a potom bolo rezíduum vybrané etylacetátom, organická fáza bola premývaná postupne roztokom pufru pH = 2 a nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného a vodou. Sušenie bolo vykonávané na Na_2SO_4 , rozpúšťadlo bolo odparené a očakávaný produkt bol izolovaný vo forme živice.

^1H NMR: 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).

Príprava VIII

Hydrazidy všeobecného vzorca (VII)

N'-(4-Etoxyfenyl)-4,4-etyléndioxycyklohexán]karbohydrazid. Zlúčeniny VII.1

Bolo pridaných 1,65 ml izobutylchlórmyravanu pri teplote -40 °C do zmesi 2,63 g 4,4-etyléndioxycyklohexanoátu sodného v 20 ml tetrahydrofuránu, nasledované 1,8 ml trietylaminu. Reakčná zmes bola miešaná v čase 2 hodiny pri teplote 0 °C, potom bolo pridaných 2,4 g 4-etoxyfenylhydrazin hydrochloridu pri teplote -20 °C, reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri teplote 0 °C, potom bolo pridaných 100 ml vody a extrakcia sa vykonávala etylacetátom. Organické fázy boli premývané postupne vodou, roztokom KHSO_4 (pH 2) a nasýteným roztokom uhličitanu draselného, sušené nad MgSO_4 a odparené. Očakávaný produkt bol získaný po kryštalizácii z dietyléteru. Teplota topenia: 158 °C.

N'-Fenyl-4,4-etyléndioxycyklohexánkarbohydrazid. Zlúčenina VII.2

Zlúčenina VII.2 bola izolovaná podobným spôsobom z fenylhydrazínu. Teplota topenia: 158 °C.

Príprava IX

Acetaly všeobecného vzorca (IV')

5-Etoxy-3-spiro-[4,4-etyléndioxycyklohexán]-indolín-2-ón. Zlúčenina IV'.1

2,15 ml 1,6M roztoku butyllítia v hexáne bolo pridaných pri teplote -50 °C do suspenzie 1 g hydrazidu VII.1 v 16 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes bola miešaná počas 15 minút a bolo pridaných 16 ml tetralínu. Tetrahydrofurán bol oddestilovaný a zahrievanie bolo vykonávané pri teplote 180 °C počas 45 minút. 20 ml etylacetátu bolo potom pridaných pri teplote okolia a potom, postupne, bolo vykonávané premývanie vodou, organická fáza bola sušená nad MgSO_4 , rozpúšťadlá boli oddestilované za vákua a rezíduum bol chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 7/3 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Očakávaný produkt bol izolovaný kryštalizáciou z dietyléteru. Teplota topenia: 183 °C.

Rovnaký produkt bol tiež získaný reakciou 5-etoxy-3-spiro-(4-oxocyklohexán)indolín-2-ónu (zlúčenina V.1) s etylénglykolom v cyklohexáne v prítomnosti 5A molekulárneho sita a katalytického množstva kyseliny para-toluénsulfónovej.

5-Etoxy-3-spiro-(4,4-propyléndioxycyklohexán)-indolín-2-ón. Zlúčenina IV'.2

Príprava bola vykonávaná rovnakou procedúrou, aká bola opísaná skôr na prípravu zlúčeniny IV'.1 zo zodpovedajúceho hydrazidu alebo reakciou 5-etoxy-3-spiro-(4-oxocyklohexán)indolín-2-ónu (zlúčenina V.1) s 1,3-propándiolom v cyklohexáne v prítomnosti 5A molekulárneho sita a katalytického množstva kyseliny para-toluénsulfónovej. Teplota topenia: 216 °C.

3-Spiro-(4,4-etyléndioxycyklohexán)-indolín-2-ón.

Zlúčenina IV'.3

Príprava bola vykonávaná použitím tej istej procedúry ako na prípravu zlúčeniny IV'.1 zo zodpovedajúceho hydrazínu VII.2. Teplota topenia: 218 °C.

Príprava X

Alkoholy všeobecného vzorca (III') a (III'P)

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-hydroxyetyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón. Zlúčenina III'.1

20,2 ml 0,25M roztoku borohydridu zinočnatého v dietyléri (prípraveného metódou opísanou v Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 4, 1411 - 1415), bolo pomaly a pri teplote 0 °C pridaných do 3,1 g acetalu IV'.1 v 20 ml dichlórmetánu, nasledované 2,8 ml trimetylsilyl chloridu. Reakčná zmes bola miešaná počas 16 hodín pri teplote 20 °C, potom bolo pridaných 20 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a rozpúšťadlá boli postupne odparené, extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, sušenie bolo vykonávané nad MgSO_4 , rozpúšťadlo bolo odparené a rezíduum bolo purifikované chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 67/34 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Bola izolovaná zmes izomérov očakávaného produktu, nasledovaná polárnym izomérom, ktorý bol kryštalizovaný z dietyléteru. Teplota topenia: 125 °C.

5-Etoxy-3-spiro-[4-(3-hydroxypropyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón. Zlúčenina III'.2

Príprava bola vykonávaná rovnakou procedúrou, aká bola opísaná skôr na prípravu zlúčeniny III'.1 z acetalu IV'.2. Bol získaný polárny izomér očakávaného produktu. Teplota topenia: 180 °C (semihydrát).

5-Etoxy-3-spiro-[4-(3-metoxymetyloxypropyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ón. Zlúčenina III'.2P

Roztok 1 g 5-etoxy-3-spiro-[4-(3-hydroxypropyloxy)-cyklohexán]-indolín-2-ónu III'.2, 7,7 ml dimetoxymetánu, 0,065 g LiBr a 0,07 g kyseliny para-toluénsulfónovej v 1 ml dichlórmetánu bol miešaný počas 24 hodín pri teplote okolia a bolo pridaných 10 ml nasýteného roztoku NaCl. Vykonala sa separácia a organická fáza bola sušená nad MgSO_4 a rozpúšťadlo bolo oddestilované, čím sa získal polárny izomér očakávaného produktu po chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 1/1 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Teplota topenia: 89 °C.

Príprava XI

Chránené alkoholy všeobecného vzorca (X)

5-Etoxy-3-spiro-(4-metoxymetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]-indolín-2-ón. Zlúčenina X.1

0,283 g *tert*-butoxidu draselného bolo pridaných do roztoku, ochladeného na -40 °C, 5-etoxy-3-spiro-(4-meto-

xy-metyloxy-cyklohexán]-indolín-2-ónu (zlúčenina všeobecného vzorca (XI)), pripraveného podľa EP 636,608, v 80 ml tetrahydrofuránu. Teplota sa nechala vystúpiť na 0 °C, zmes bola potom ochladená na 40 °C a bolo pridaných 0,73 g (2-metoxi-4-*N-terc*-butylkarbamoyl)sulfonyl chloridu v 7 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes bola miešaná 2 hodiny pri teplote okolia a potom bolo postupne pridaných 20 ml vody, extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, sušenie bolo vykonávané nad MgSO_4 , rozpúšťadlo bolo odparené a získaný olej bol purifikovaný chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 8/2 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Bol izolovaný najmenej polárny izomér očakávaného produktu, teplota topenia: 165 °C, nasledovaný polárnym izomérom, teplota topenia: 156 °C.

Príprava XII

Alkoholy všeobecného vzorca (IIC)

5-Etoxy-3-spiro-[4-hydroxycyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]-indolín-2-ón. Zlúčenina IIc.1

Zmes polárneho izoméru zlúčeniny X.1 v 1,2 ml metanolu a 0,24 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (36 %) bola zahrievaná pri teplote 50 °C 1 hodinu. Do reakčnej zmesi bolo pridaných 8 ml vody a potom bola postupne vykonávaná extrakcia dichlórmetánom, organické fázy boli sušené nad MgSO_4 , a rozpúšťadlá boli odparené. Očakávaný produkt bol získaný po čistení chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané dichlórmetánom. Teplota topenia: 268 °C (polárny izomér).

Rovnakým spôsobom bol z najmenej polárneho izoméru pripraveného podľa X.1 izolovaný najmenej polárny izomér očakávaného produktu. Teplota topenia: 130 °C (semihydrát). Zlúčenina IIc.2.

Príprava XIII

Reaktanty všeobecného vzorca (2)

2-Metoxi-4-*N-terc*-amylkarbamoylbenzénsulfonyl chlorid. Reaktant 2.1

a) *N-terc*-Amyl-3-metoxi-4-nitrobenzamid

30 ml *terc*-amylamínu bolo pridaných pri teplote 10 °C do roztoku 27 g 3-metoxi-4-nitrobenzoyl chloridu (získaný z 25 g zodpovedajúcej kyseliny a tonylchloridu pri teplote spätného toku 4 hodiny, nasledované odparením za vákuu) v 250 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri teplote 20 °C, potom bolo pridaných 100 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, organická fáza bola separovaná usadzovaním, premývaná a sušená nad MgSO_4 , rozpúšťadlo bolo potom odparené a reziduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané dichlórmetánom, čím sa získalo 31 g očakávaného produktu. Teplota topenia: 65 °C.

Rovnakým spôsobom a z *N-terc*-butylamínu bol pripravený *N-terc*-butyl-3-metoxi-4-nitrobenzamid. Teplota topenia: 118 °C.

b) *N-terc*-Amyl-3-metoxi-4-aminobenzamid

Zmes 31 g *N-terc*-amyl-3-metoxi-4-nitro-benzamidu získaná v a), 20 g 10 % paládia na aktívnom uhlí a 76 ml cyklohexénu v 310 ml etanolu bolo zahrievaných pri teplote spätného toku 3 hodiny. Zmes bola filtrovaná a filtrát bol odparený, čím sa získalo 25 g očakávaného produktu. Teplota topenia: 108 °C.

Rovnakým spôsobom, zo zlúčeniny *N-terc*-butyl-3-metoxi-4-nitrobenzamid, bol pripravený *N-terc*-butyl-3-metoxi-4-aminobenzamid. Teplota topenia: 160 °C.

c) 2-Metoxi-4-*terc*-amylkarbamoylbenzénsulfonyl chlorid

Roztok 7,9 g dusitanu sodného v 31 ml vody bol pridaný pri teplote 0 °C do roztoku 25 g *N-terc*-amyl-3-metoxi-4-aminobenzamidu v 103 ml kyseliny octovej a 187 ml 36 % kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes bola miešaná 1 hodinu pri teplote 0 °C a potom bol tento roztok, uchovávaný pri teplote 0 °C, pridaný do suspenzie 6,8 g chloridu meďnatého v 25 ml vody a 140 ml kyseliny octovej nasýtenej pri teplote 0 °C približne 69 g oxidu siričitého. Reakčná zmes bola miešaná pri teplote 0 °C 3 hodiny a potom pri teplote 20 °C 16 hodín a zmes bola vliata na 750 g ľadu a následne miešaná 1 hodinu pri teplote 20 °C. Precipitát bol odfiltrovaný a potom postupne preplachovaný vodou a sušený za vákuu 48 hodín, čím sa získalo 19 g očakávaného produktu. Teplota topenia: 104 °C.

4-*N-terc*-Butylkarbamoyl-2-metoxibenzénsulfonyl chlorid. Reaktant 2.2

Rovnakým spôsobom bol z *N-terc*-butyl-3-metoxi-4-aminobenzamid izolovaný očakávaný reaktant. Teplota topenia: 148 °C.

3-Metoxi-4-benzoyloxykarbonylbenzénsulfonyl chlorid. Reaktant 2.3.

Použitím rovnakej reakcie ako skôr a z benzylesteru kyseliny 4-amino-3-metoxybenzoovej (teplota topenia: 72 °C, vzniknutej redukciou zodpovedajúceho nitro derivátu činom v prostredí kyseliny chlorovodíkovej, teplota topenia: 88 °C), bol izolovaný očakávaný reaktant. Teplota topenia: 55 °C.

N-terc-Butyl-4-bromometyl-3-metoxybenzamid. Reaktant 2.4

Zmes 3 g *N-terc*-butyl-4-metyl-3-metoxy-benzamidu, 2,4 g *N*-bromosukcinimidu a 0,16 g benzoylperoxidu v 40 ml tetrachloridu uhlíka bola miešaná pri teplote 30 °C, zatiaľ čo bola ožarovaná vo viditeľnom spektre počas 48 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené a potom bolo postupne pridaných 25 ml vody, extrakcia bola vykonávaná dietyléterom, sušenie bolo vykonávané nad MgSO_4 , rozpúšťadlo bolo odparené a reziduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 8/2 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Očakávaný reaktant bol izolovaný po kryštalizácii z izopropyléteru. Teplota topenia: 114 °C.

Príklad 1

5-Etoxy-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxy-benzénsulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón,

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

$R_4 = \text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ 

najmenej polárny izomér.

Zmes 0,6 g chlórovaného derivátu (IIA.1), získaného podľa prípravy V, 0,26 g morfolínu a 0,15 g jodidu sodného v 6 ml dimetylformamidu bola zahrievaná pri teplote 60 °C v inertnej atmosfére počas 40 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené za vákuu a potom bolo reziduum postupne vybrané v 20 ml 5 % vodného roztoku NaHCO_3 , extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, organické fázy boli premývané 10 % roztokom NaCl a sušené nad MgSO_4 , rozpúšťadlo bolo odparené a bola izolovaná živica, ktorá bola chromatografovaná na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 98/2 (objemovo) zmesou dichlórmetán/mctanol. Bol izolovaný najmenej polárny izomér očakávaného produktu ($R_f = 0,5$, silica TLC, 95/5 (objemovo) dichlór-

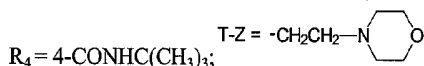
metán/metanol). Fumaran bol pripravený v acetóne a bol kryštalizovaný z dietyléteru. Teplota topenia: 153 °C (príklad 1).

¹H NMR DMSO-d₆ 200 MHz: 8,0 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,6 (s, 2H kyselina fumarová), 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).

Príklad 2

5-Etoxy-1-[4-(*N-tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxi-benzén-sulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón,

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



najpolárnejší izomér.

Najpolárnejší izomér produktu získaného postupom podľa príkladu 1 bol izolovaný za uvedených podmienok, R_f = 0,43. Teplota topenia: 212 - 216 °C.

¹H NMR, DMSO-d₆, 200 MHz: 8,0 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,6 (s, 2H, kyselina fumarová), 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).

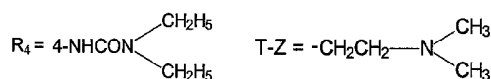
Fumaran bol pripravený v acetóne a bol kryštalizovaný z dietyléteru. Teplota topenia: 172 °C. (príklad 2.)

Monohydratovaný dihydrogenofosfát bol pripravený reakciou monohydratovanej kyseliny fosforečnej s bázou v etanole. Teplota topenia: 170 °C. Nitrát bol pripravený reakciou vodnej kyseliny dusičnej s bázou v etanole. Teplota topenia: 155 °C.

Príklad 3

5-Etoxy-1-[4-(*N,N'*-diethylureido)-2-metoxi-benzén-sulfonyl]-3-spiro-[4-(2-dimethylaminoetyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón,

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



Zmes 0,23 g tosylovaného derivátu (II.2) získaného podľa prípravy V, 3,3 ml acetonitrilu a 0,23 ml 40 % vodného roztoku dimetylaminu bola miešaná počas 48 hodín pri teplote 20 °C. Bol pridaný 1 ml nasýteného roztoku NaHCO₃ a postupne sa vykonávala extrakcia etylacetátom, sušenie bolo vykonávané nad MgSO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a reziduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané zmesou dichlórmetán/metanol/hydroxid amónny (245/5/0,2 objemovo), (R_f = 0,5, silica TLC, 85/15/1 objemovo dichlórmetán/metanol/hydroxid amónny). Teplota topenia: 103 °C.

Príklad 4

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-aminoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(4-*N-tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzén-sulfonyl]indolín-2-ón (zmes izomérov)

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

T-Z = -CH₂CH₂NH₂

a) 5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-azidoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(4-*N-tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón (zmes izomérov)

Zmes 0,5 g chlórovaného derivátu (IIA.1) získaného podľa prípravy V, 0,06 g azidu sodného a 0,126 g jodidu sodného v 5 ml dimetylformamidu bola zahrievaná pri teplote 100 °C v inertnej atmosfére 2 hodiny. Do reakčnej zmesi bolo pridaných 10 ml vody, extrakcia bola potom vykonávaná etylacetátom a organické fázy boli postupne premývané vodou a sušené nad Na₂SO₄ a rozpúšťadlo bolo čiastočne koncentrované na objem 20 ml, čím sa získal roztok azidu, ktorý bol v nasledujúcej reakcii používaný tak, ako bol pripravený.

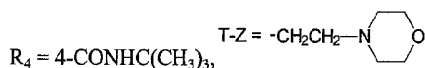
b) Roztok získaný v a) bol vodíkový pri teplote 40 °C počas 60 hodín za tlaku 10⁶ Pa v prítomnosti 0,2 g paládium/CaCO₃ (Lindlarov katalyzátor, 5 % Pd). Katalyzátor bol separovaný filtráciou, rozpúšťadlo bolo odparené a reziduum bolo chromatografované na kolóne silikagélu, pričom vymývanie bolo vykonávané 8/2 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Očakávaný produkt bol izolovaný v základnej forme a bol salifikovaný kyselinou fumarovou v acetóne a kryštalizovaný z izopropyléteru, čím sa získal očakávaný produkt. Teplota topenia: 138 °C (monohydrát).

Rovnakým spôsobom, zo zlúčeniny (IIA.3) a použitím tých istých krokov, bol izolovaný polárny izomér očakávaného produktu, semihydratovaný hydrochlorid, ktorý sa topí pri teplote 174 °C.

Príklad 5

5-Chloro-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(4-*N-tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón

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

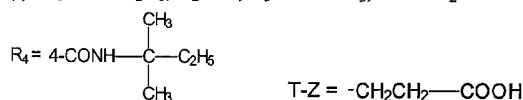


0,073 g *tert*-butoxidu draselného bolo pridaných do roztoku, ochladeného na -30 °C, 0,21 g zlúčeniny (IIB.1), získanej podľa prípravy VII v 24 ml tetrahydrofuránu. Teplota sa nechala vystúpiť na 0 °C, zmes bola potom ochladená na -40 °C a bolo pridaných 0,19 g [2-metoxi-4-(*N-tert*-butylkarbamoyl)] benzénsulfonyl chloridu v 2 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes bola potom miešaná 2 hodiny pri teplote -10 °C, bolo pridaných 15 ml vody a potom bola postupne vykonávaná extrakcia etylacetátom, sušenie bolo vykonávané nad MgSO₄, rozpúšťadlo bolo odparené a reziduum bolo purifikované chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané dichlórmetánom a potom 96/4 zmesou dichlórmetán/me-tanol. Polárny izomér očakávaného produktu bol izolovaný a bol salifikovaný kyselinou fumarovou v acetóne. Fumaran bol kryštalizovaný z diizopropyléteru. Teplota topenia: 107 °V (trisemihydrát).

Príklad 6

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-karboxyetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(4-*N-tert*-amylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón,

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



1 g oxidu chromitého sa pridalo pri teplote 0 °C do zmesi 1,5 g zlúčeniny (II'A.2) získanej podľa prípravy VI v 9 ml kyseliny octovej a 10 ml vody. Reakčná zmes bola miešaná dve hodiny pri teplote 20 °C, potom bolo pridaných 80 ml vody a postupne bola vykonávaná extrakcia etylacetátom, organické fázy boli sušené nad MgSO_4 , rozpúšťadlo bolo destilované a očakávaný produkt izolovaný po chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 99/1 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Teplota topenia: 108 °C (semihydrát).

Príklad 7

5-Etoxy-3-spiro-(4-etoxykarbonylmetyloxycyklohexán)-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzén-sulfonyl]indolín-2-ón

(I): $\text{R}_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 2\text{-OCH}_3$, $\text{W} = \text{SO}_2$, $\text{R}_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$,
 $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{-COO-C}_2\text{H}_5$

0,47 g 2,6-di-*tert*-butylpyridínu, 0,54 g trifluórmétan-sulfonanu strieborného a potom 0,27 ml etyljódacetátu bolo pridaných pri teplote 0 °C do roztoku 0,75 g 5-etoxy-3-spiro-(4-hydroxycyklohexán)-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl] indolín-2-ónu (II.C1) v 30 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes bola miešaná počas 48 hodín pri teplote 20 °C a potom bola reakčná zmes postupne filtrovaná, rozpúšťadlo bolo odparené a očakávaný produkt izolovaný po chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané cyklohexánom a potom 20/80 (objemovo) zmesou cyklohexán/dichlórmetán a po rekryštalizácii z izopropanolu. Teplota topenia: 165 °C.

Príklad 8

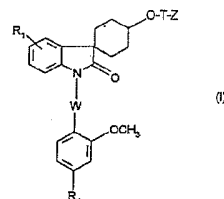
5-Etoxy-3-spiro-(4-karboxymetyloxycyklohexán)-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxybenzénsulfonyl]indolín-2-ón

(I): $\text{R}_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 2\text{-OCH}_3$, $\text{W} = \text{SO}_2$, $\text{R}_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$,
 $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{-COOH}$

0,34 g produktu získaného v príklade 7 a 0,01 g kyseliny paratoluénsulfónovej v 3 ml benzylalkoholu bolo zahrievaných pri teplote 65 °C počas 16 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené a potom bol postupne pridaný 1 ml vody a 1 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 , extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, rozpúšťadlo bolo odparené a potom bolo pridaných 5 ml izopropanolu, 0,25 g 10 % paládia na aktívnom uhlí a 0,25 ml cyklohexánu. Reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 80 °C počas 3 hodiny a potom bola postupne reakčná zmes filtrovaná, katalyzátor bol preplachovaný metylénchloridom, rozpúšťadlá boli odparené a očakávaný produkt bol izolovaný a čistený chromatografiou na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 98/2 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Frakcia očakávaného produktu bola rekryštalizovaná zo zmesi 8/2 (objemovo) izopropyléter/etylacetátom. Teplota topenia: 175 °C (semihydrát).

Príklady 9 až 23 opísané v tabuľke 1 boli pripravené podľa uvedených príkladov 1 až 8.

Tabuľka 1



Príkl. č.	R_1	W	R_4	T	Z	Soli, solváty (1)	Tepl. top. °C
9	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		1 H_2O	170
10	Cl	SO_2	$-\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		fumaran 1.5 H_2O	88
11	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		fumaran 2 H_2O	160
12	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_3$		(3)	80
13	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_3$		fumaran 2 H_2O	170

Príkl. č.	R_1	W	R_4	T	Z	Soli, solváty (1)	Tepl. top. °C
14	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$	$-\text{N(CH}_3)_2$	fumaran 1 H_2O	150
15	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	CH_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		fumaran 1 H_2O	110
16	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		fumaran 1 H_2O	165
17	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$			65
18	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		fumaran 1.5 H_2O	190
19	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$		fumaran 4 H_2O	208
20	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	SO_2	$-\text{CONHC(CH}_3)_3$	$-(\text{CH}_2)_2$	$-\text{N(CH}_3)_2$	fumaran 1 H_2O (2)	104

Príkl. č.	R ₁	W	R ₄	T	Z	Soľ, solventy (1)	Tepl. top., °C
21	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂		fumaran 1.5 H ₂ O	100
22	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂		dioxalát 1 H ₂ O	224
23	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂		fumaran 1 H ₂ O	98
24	H	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂	COOH	-	183
25	Cl	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂	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

Príkl. č.	R ₁	W	R ₄	T	Z	Soľ, solventy (1)	Tepl. top., °C
29	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂		(4)	55
30	-OC ₂ 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		(5)	69

(1) Najpolárnejšie izoméry, ak nie je uvedené inak

(2) Zmes izomérov

(3) Najmenej polárny izomér

(4) 4-Hydroxypiperidinové étery boli získané alkyláciou N-*tert*-butyloxykarbonyl-4-hydroxy-piperidínu a zodpovedajúceho halidu v prítomnosti hydridu sodného nasledovnou kyslou hydrolyzou *tert*-butyloxykarbonylovej skupiny.

(5) 2-(2-(N-Benzylamino)etoxy)etanol bol pripravený redukciami amination borohydridom sodným imínom, vzniknutého z 2-(2-aminoetoxy)etanolu a benzaldehydu v metanole a pri teplote 0 °C.

Príklad 32

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyetylamo)-etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(4-N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón (polárny izomér)

(I): R₁ = 5-OC₂H₅; R₂ = H; R₃ = 2-OCH₃; W = SO₂; R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃;

T-Z = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH;

a) 0,33 g benzyloxyacetaldehydu a potom 0,46 g triacetoxyborohydridu sodného bolo pridaných do roztoku 0,9 g hydrochloridu amínu z príkladu 4 (polárny izomér) v 8 ml tetrahydrofuránu, ochladeného na 5 °C. Reakčná zmes bola miešaná pri teplote 20 °C 3 hodiny, bolo pridaných 10 ml 1N HCl, extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, organická fáza bola premývaná nasýteným roztokom NaCl, sušená nad MgSO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku.

ku. Rezíduum bolo chromatografované na kolóne silikagelu, pričom vymývanie bolo vykonávané 98/2 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol.

b) 0,4 ml 1,4 cyklohexadiénu a 0,3 g (10 %) paládium/C bolo pridaných do benzyléteru, získaného prv, rozpustené v 5 ml ľadovej kyseliny octovej a zahrievané pri teplote 60 °C s prebublávaním dusíkom počas 16 hodín postupujúce podľa metódy, opísanej v J. Org. Chem. 43, 21 (1978).

Katalyzátor bol odfiltrovaný, do reakčnej zmesi bolo pridaných 10 ml vody a bola neutralizovaná nasýteným roztokom NaHCO₃, extrakcia bola vykonávaná etylacetátom, premývanie bolo vykonávané vodou, sušenie bolo vedené nad MgSO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Rezíduum bolo chromatografované na kolóne silikagelu, pričom vymývanie bolo vykonávané 98/2 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Očakávaný produkt bol izolovaný vo forme hydrátu hydrochloridu prípravou hydrochloridu chlorovodíkovým izopropanolovým roztokom a kryštalizáciou z dietyléteru. Teplota topenia: 130 °C.

Príklad 33

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyetylamo)-etylamo)-etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(4-N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón

Očakávaná zlúčenina vo forme trisemihydratovaného hydrochloridu bola izolovaná debenzyláciou zlúčeniny z príkladu 31 postupom, ktorý bol opísaný v príklade 32b) v etanole a prípravou hydrochloridu v etyléteri. Teplota topenia: 159 °C.

Príklad 34

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-benzyloxy-piperidino)-etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-karboxy-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón

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

R₄ = 4-OCOOH; T-Z = -CH₂CH₂N-OCH₂C₆H₅

(ktorý bol pripravený selektívnou debenzyláciou podľa Tetrah. Letters, 1986, 3753)

0,62 ml *tert*-butyldimetylsilánu a 0,06 ml trietylaminu bolo pridaných do 0,03 g roztoku paládiumacetátu v 4 ml dichlórmetánu a reakčné prostredie bolo miešané počas 15 minút pri teplote 20 °C. Roztok 1 g zlúčeniny opísanej v príklade 29 v 2,6 ml dichlórmetánu bol pomaly pridaný a miešanie bolo vykonávané 4 hodiny pri teplote 20 °C. Bol pridaný 1 ml kyseliny octovej, nasledovná filtráciou, preplachovaním dichlórmetánom a filtrát bol premývaný vodným roztokom chloridu amónneho a potom vodou. Očakávaný produkt bol izolovaný po odparení rozpúšťadla, kryštalizáciou z pentánu a sušením pri teplote 50 °C za vákuu počas 5 hodín. Teplota topenia: 120 °C.

Príklad 35

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-benzyloxy-piperidino)-etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-(1-hydroxymetyl)cyklopentylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón

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

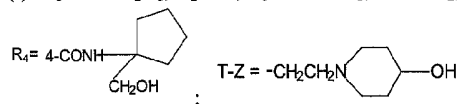
R₄ = 4-CONH; T-Z = -CH₂CH₂N-OCH₂C₆H₅

1,27 g oxalylchloridu bolo pridaných do suspenzie 0,7 g zlúčeniny pripravenej v príklade 34 v 7 ml toluénu a 2,5 ml dichlórmetánu a reakčná zmes bola miešaná počas 6 hodín pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlá boli odparené, rezíduum bolo sušené 2 hodiny pri teplote 20 °C za vákuu a bolo rozpustených v 20 ml toluénu a potom do tohto roztoku, ochladeného na asi -40 °C bolo pridaných 1,16 g 1-amino-1-cyklopentanometanolu v 30 ml toluénu. Reakčná zmes bola miešaná 2 hodiny pri teplote 20 °C, pridalo sa 30 ml vody a 100 ml etylacetátu. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a odparená za zníženého tlaku. Očakávaný produkt bol izolovaný po chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 95/5 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Teplota topenia: 103 °C.

Príklad 36

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-hydroxypiperidino)-etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(N-(1-hydroxymetyl)cyklopentylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]indolín-2-ón

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



Očakávaný produkt bol izolovaný vo forme hydratovanej bázy postupujúc podľa procedúry, opísanej v príklade 32b) a vychádzajúc z príkladu 35, po chromatografii na silikagélovej kolóne, vymývanie bolo vykonávané 92/8 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Teplota topenia: 109 °C.

Príklad 37

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(benzyloxykarbonylmetylamino)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(4-N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]indolín-2-ón

(I): R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CH₂NHCH₂COOCH₂C₆H₅

Rezíduum bolo izolované procedúrou, ktorá bola opísaná v príklade 5, vychádzajúc zo zlúčeniny (IIB.2) a 2-metoxymetyl-4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)benzénsulfonfyl chloridu, ktoré boli miešané 2 hodiny pri teplote 20 °C v 3 ml roztoku etylacetátu, ktorý bol nasýtený plynnou kyselinou chlorovodíkovou. Očakávaný produkt bol získaný po alkalizácii a chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 8/2 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát, monohydratovaný hydrochlorid sa topí pri teplote 160 °C.

Príklad 38

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(karboxymetylamo)etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(4-N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]indolín-2-ón

(I): R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CH₂NHCH₂COOH

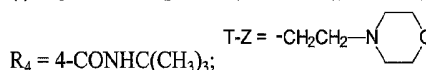
0,06 g zlúčeniny z príkladu 37, 6 g cyklohexénu, 0,05 g 10 % paládium/aktívne uhlie v 10 ml etanolu bolo zahrievaných na teplotu spätného toku 1 hodinu 30 minút, katalyzátor bol odfiltrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku. Očakávaný produkt bol izolovaný v dihydra-

tovanej forme po chromatografii na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 90/10 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Teplota topenia: 199 °C.

Príklad 39

5-Hydroxy-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]-3-spiro-[4-(2-morfolinoetyloxy)cyklohexán]-indolín-2-ón (zmes izomérov)

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

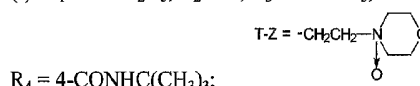


Očakávaný produkt bol izolovaný v hydratovanej forme procedúrou, ktorá bola opísaná v príklade 38, vychádzajúc zo zlúčeniny z príkladu 30. Teplota topenia: 125 °C.

Príklad 40

5-Etoxy-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]-3-spiro-[4-(2-N-oxidmorfolinoetyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón

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

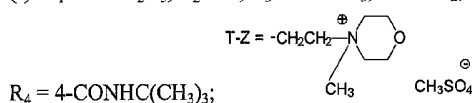


0,8 ml 30 % peroxidu vodíka bolo pridaných do 0,5 g zlúčeniny opísanej v príklade 2, rozpustenej v 10 ml metanolu a reakčná zmes bola zahrievaná na teplotu 45 °C počas 16 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a rezíduum bolo chromatografované na silikagéli, pričom vymývanie bolo vykonávané 85/15 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Očakávaný produkt bol izolovaný v semihydratovanej forme po rekrystalizácii v 40/60 (objemovo) zmesou cyklohexán/etylacetát. Teplota topenia: 189 °C.

Príklad 41

Metylsulfát 5-etoxy-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]-3-spiro-[4-(2-N-metylmorfolíniumetyloxy)cyklohexán]indolín-2-ónu

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



0,05 ml dimetylsulfátu bolo pridaných do 0,25 g zlúčeniny opísanej v príklade 2 a rozpustenej v 2,5 ml acetonitrilu a reakčná zmes bola zahrievaná na teplotu 60 °C počas 24 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené a očakávaný produkt bol získaný v semihydratovanej forme po rekrystalizácii v dietyléteri a sušení pri teplote 40 °C za vákuu počas 5 hodín. Teplota topenia: 190 °C.

Príklad 42

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(N-*tert*-butoxykarbonyl)glycylamino)etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(4-N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxymetylsulfonfyl]indolín-2-ón

(I): R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CH₂-NHCOCH₂NHCOOC(CH₃)₃

0,28 g benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimetylamo)-fosfónium hexafluorofosfátu a 0,24 ml trietylaminu a potom 0,35 g hydrochloridu zlúčeniny z príkladu 4 (polárny izomér) bolo pridaných pri teplote 5 °C do roztoku 0,11 g N-alfa-*terc*-butyloxykarbonylglycínu v 2 ml acetonitrilu a miešané pri teplote okolo 20 °C 4 hodiny.

Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku, rezíduum bolo vybrané etylacetátom, premývané postupne KHSO₄/K₂SO₄ pufrovým roztokom s pH = 2, vodou, nasýteným roztokom NaHCO₃ a potom vodou. Organická fáza bola usušená nad MgSO₄ a rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a rezíduum bolo chromatografované na kolóne silikagélú, pričom vymývanie bolo vykonávané 99/1 (objemovo) zmesou dichlórmetán/metanol. Bol izolovaný očakávaný produkt. Teplota topenia: 158 °C.

Príklad 43

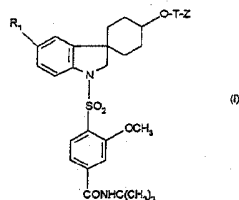
5-Chloro-3-spiro-[4-(N-(3-dimetylaminopropyl)karbamoylmetoxycyklohexán)]-1-[4-(4-N-*terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxycybenzénsulfonyl]indolín-2-ón

(I): R₁ = 5-Cl, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CONH(CH₂)₃N(CH₃)₂

Očakávaný produkt bol izolovaný v monohydratovanej hydrochloridovej forme pomocou procedúry, opísanej v príklade 42 a vychádzajúc z karboxylovej kyseliny z príkladu 25 a z 3-dimetylaminopropánamínu. Teplota topenia: 135 °C.

Zlúčeniny 44 až 50 uvedené v tabuľke 2, boli pripravené podľa procedúry príkladov 42 a 43 reakciou vhodne zvolených aminorov alebo kyselín.

Tabuľka 2



Príkl. č.	R ₁	T	Z	Sol. solváty (1)	Tepl. tání °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 (NHCOO(CH ₃) ₃)COO(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

(4) vychádzajúc z *terc*-butylu N-alfa-*terc*-butyloxyglutamátu v prirodzenej konfigurácii.

(5) z gama-benzylesteru kyseliny N-alfa-benzyloxykarbonylglutamej v prirodzenej konfigurácii.

Príklad 51

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-glycylaminoetyloxy)cyclohexán]-1-[4-(4-N-*terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxycybenzénsulfonyl]indolín-2-ón

(I): R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CH₂NHCOCH₂NH₂

3 ml nasýteného roztoku plynnej kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte bolo pri teplote 5 °C pridaných do suspenzie 0,3 g zlúčeniny z príkladu 42 v 3 ml etylacetátu a reakčná zmes bola miešaná 2 hodiny pri teplote okolía. Rozpúšťadlo bolo odparené, kryštalizácia bola vykonávaná z dietyléteru, sušenie sa vykonávalo za vákuu, čím sa získal očakávaný produkt vo forme dihydratovaného hydrochloridu. Teplota topenia: 169 °C.

Príklad 52

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-karboxybutyramido)etyloxy)cyclohexán]-1-[4-(4-N-*terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxycybenzénsulfonyl]indolín-2-ón

I: R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CH₂NHCO(CH₂)₃COOH

Očakávaný produkt bol izolovaný zo zlúčeniny z príkladu 45 pomocou procedúry z príkladu 8 transesterifikáciou benzylalkoholom, nasledovanej hydrolýzou. Teplota topenia: 117 °C.

Príklad 53

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-L-gama-glutamylamino)etyloxy)cyclohexán]-1-[4-(4-N-*terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxycybenzénsulfonyl]indolín-2-ón

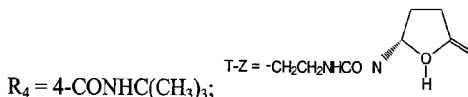
(I): R₁ = 5-OC₂H₅, R₂ = H, R₃ = 2-OCH₃, W = SO₂, R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃,
T-Z = -CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂CH₂(NH₂)COOH

Očakávaný produkt bol izolovaný vo forme hydrochloridu postupujúc podľa procedúry opísanej v príklade 51 a vychádzajúc zo zlúčeniny z príkladu 48. Teplota topenia: 230 °C.

Príklad 54

5-Etoxy-3-spiro-[4-(2-L-pyroglyutamylamino)etyloxy)cyclohexán]-1-[4-(4-N-*terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxycybenzénsulfonyl]indolín-2-ón

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

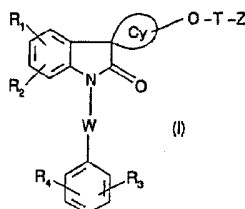


Zmes 0,245 g zlúčeniny z príkladu 49, 0,5 ml cyklohexadiénu a 0,25 g 10 % paládium/aktívne uhlie v 2 ml etylacetátu bola zahrievaná na teplotu 80 °C. Katalyzátor bol separovaný filtráciou, odparenie bolo vykonávané za zníženého tlaku a rezíduum bolo vybrané etylacetátom a premývané nasýteným kyslým uhličitánom sodným. Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženého tlaku a rezíduum bolo chromatografované na kolóne silikagélú, pričom vymývanie bolo vykonávané 98/2 (objemovo) zmesou dichlórme-

tán/metanol. Vzniknuté rezíduum bolo vybrané dietyléterom. Teplota topenia: 171 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Indolín-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I):



v ktorom:

R_1 a R_2 navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, halogén, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, polyfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, polyfluóralkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, cykloalkyloxy skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkyltioskupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, cykloalkylmetoxy skupinu alebo cykloalkylmetyltioskupinu, v ktorých cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, fenoxyskupinu, benzyloxy skupinu, nitroskupinu alebo kyanoskupinu,

R_3 a R_4 navzájom od seba nezávisle substituujú fenylovú skupinu, raz alebo viackrát, a každý predstavuje atóm vodíka, halogén, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka, polyhalogénalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-NR_5R_6$ skupinu, hydroxyaminoskupinu, hydroxylovú skupinu, OR_7 skupinu, SR_7 skupinu, $-COOR_8$ skupinu, $-CONR_9R_{10}$ skupinu alebo $-CSNR_9R_{10}$ skupinu, pričom aspoň jeden zo zvyškov R_3 a R_4 je iný ako atóm vodíka;

R_5 a R_6 navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, alkylkarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkylovej časti, alkyltiokarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, cykloalkyltiokarbonylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka v cykloalkylovej časti, benzoylovú skupinu, tienylkarbonylovú skupinu, furylkarbonylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkoxy-časti, fenoxycarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu alebo tiokarbamoylovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo substituované skupinami R_9 a R_{10} alebo alternatívne R_5 a R_6 vytvárajú s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho skupiny pyrrolidínovú skupinu, pyrrolínovú skupinu, pyrrolóvú skupinu, indolínovú skupinu, indolovú skupinu a piperidínovú skupinu,

R_7 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, poly-

fluóralkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka; formylovú skupinu, alkylkarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka v alkylovej časti, benzoylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

R_8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

R_9 a R_{10} navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, polyfluóralkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 7 atómov uhlíka; cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka prípadne substituovanou hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, pyridylovú skupinu, fenylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu alebo alternatívne R_9 a R_{10} vytvárajú s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané, heterocyklickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho pyrrolidínovú skupinu, piperidínovú skupinu alebo piperazínovú skupinu, ktoré sú nesubstituované alebo substituované alkylénovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alebo azacykloalkylové skupiny obsahujúce 4 až 7 atómov uhlíka,

W predstavuje $-CH_2-$ alebo $-SO_2-$ skupinu;

Cy vytvárajú s uhlíkom, ku ktorému je viazaný, nearomatický, nasýtený alebo nenasýtený uhl'ovodíkový kruh obsahujúci 3 až 12 atómov uhlíka, ktorý je prípadne kondenzovaný alebo substituovaný jednou alebo viac alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 7 atómov uhlíka, pričom uvedené skupiny substituujú ten istý uhlíkový atóm raz alebo viackrát, alebo spirocykloalkylovou skupinou obsahujúcou 3 až 6 atómov uhlíka;

T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne prerušená cykloalkylénovou skupinou obsahujúcou 3 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedené alkylénové skupiny sú prípadne substituované raz alebo viackrát na tom istom uhlíkovom atóme alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka, alebo alternatívne T predstavuje priamu väzbu;

Z predstavuje skupinu $-NR_{11}R_{12}$;

$^{-}NR_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ -alkyl (A^{-}), kde (A^{-}) je anión; skupinu $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-COOR_{11}$ skupinu; $-NR_{11}COR_{12}$ skupinu; benzyloxykarbonylamínovú skupinu; $-CONR_{11}R_{12}$ skupinu; pritom platí, že pokiaľ T predstavuje metylénovú skupinu alebo priamu väzbu, Z nemôže byť $-NR_{11}R_{12}$; $^{-}NR_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ alkyl; $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-NR_{11}COR_{12}$ a benzyloxykarbonylamínová skupina,

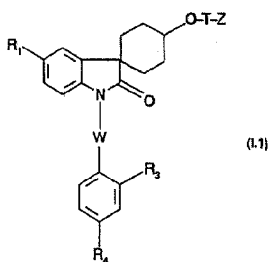
R_{11} a R_{12} navzájom od seba nezávisle každý predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, alkylencykloalkylovú skupinu, v ktorej alkylénová časť obsahuje 1 až 3 atómy uhlíka a cykloalkylová časť obsahuje 3 až 7 atómov uhlíka, alebo alkylénfenylovú skupinu obsahujúcu v alkylénovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, pričom sú prípadne uvedené skupiny mono- alebo poly-substituované skupinou R_{13} ;

alebo alternatívne R_{11} a R_{12} prípadne vytvárajú s dusíkovým atómom, ku ktorému sú pripojené, heterocyklus zvolený zo súboru zahŕňajúceho azetidínovú skupinu, pyrrolidínovú skupinu, piperidínovú skupinu, piperazínovú skupinu, piperazínonovú skupinu, morfolínovú skupinu, morfolínonovú skupinu, tiomorfolínovú skupinu a hexahydroazepínovú skupinu a tento heterocyklus je prípadne mono- alebo poly-substituovaný skupinou R_{13} ; alebo tiomorfolín-1,1-dioxidovú skupinu alebo tiomorfolín-1-oxidovú skupinu; alebo alternatívne R_{12} predstavuje pyrrolidónovú skupinu alebo piperidónovú skupinu;

R_{13} predstavuje hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, merkaptoskupinu, alkyltioksid skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfínylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, benzyloxy skupinu, hydroxyalkyloxy skupinu; $NR_{14}R_{15}$ skupinu, v ktorej R_{14} a R_{15} každý nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkoxy časti alebo benzyloxykarbonylovú skupinu; karboxylovú skupinu, alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka v alkyloxy časti, fenoxycarbonylovú skupinu, benzyloxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, amidínovú skupinu, guanidínovú skupinu, imidazolylovú skupinu, tienylovú skupinu, pyridylovú skupinu, indolylovú skupinu alebo tetrahydroizochinolylovú skupinu;

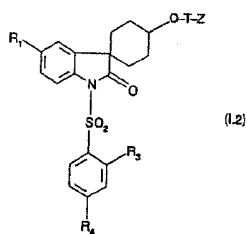
fenylová skupina, ktorá je súčasťou substituentov R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} je nesubstituovaná, mono- alebo di-substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka, trifluórmetylou skupinou, halogénom alebo tri-substituovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 7 atómov uhlíka alebo halogénom, a soli týchto zlúčenín.

2. Indolín-2-ónové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I.1):



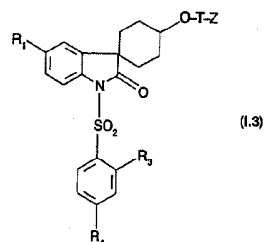
v ktorom R_1 , R_3 , R_4 , W, T a Z majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1 alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín.

3. Indolín-2-ónové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I.2):



v ktorom R_1 , R_3 , R_4 , T a Z majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1 alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín.

4. Indolín-2-ónové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I.3):



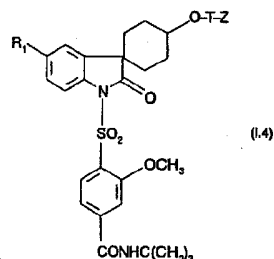
v ktorom:

R_1 , R_3 a R_4 majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1,

T predstavuje alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, a

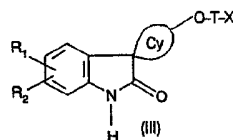
Z predstavuje aminoskupinu, 2-hydroxyetylaminovú skupinu, 2-(2-hydroxy)etyloxyetylaminovú skupinu, morfolinylovú skupinu alebo karboxylovú kyselinu, alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín.

5. Indolín-2-ónové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I.4).



v ktorom R_1 , T a Z majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1, alebo soli, solváty alebo hydráty týchto zlúčenín.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca (III):



v ktorom:

R_1 , R_2 , Cy, T a X majú rovnaké významy ako bolo definované v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) v nároku 1,

X je halogén alebo derivát kyseliny sulfónovej;

alebo alternatívne X predstavuje azidovú skupinu, alebo ľubovoľná soľ, solvát alebo hydrát tejto zlúčeniny, ako medziprodukt postupu prípravy indolín-2-ónových derivátov všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

7. Indolín-2-ónové deriváty podľa nároku 1, ktorými sú nasledujúce zlúčeniny:

5-chlór-3-spiro-[4-(2-morfolinyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzén-sulfonyl]-indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-aminoetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzén-sulfonyl]-indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(N-metyl-N-(2-hydroxyetyl)-amino)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-morfolinyloxy)cyklohexán]-1-[4-(N-*tert*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morfolinetyloxy)-cyklohexán]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(karboxymetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]-indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-morfolinetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-amylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]-indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-karboxyetyloxy)cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-amylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-1-[4-(*N,N'*-dietylureido)-2-metoxibenzénsulfonyl]-3-spiro-[4-(2-dimetylaminoetyloxy)cyklohexán]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-etoxy-piperidín)etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-glycylaminoetyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]-indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(*N,N*-dimetylglycylamino)-etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-chlór-3-spiro-[4-(*N*-(3-dimetylamino)propyl)-karbamoyl-metyloxy]cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(4-dimetylamino)butyrylamino)-etyloxy]cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyetylamo)etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(*L*-v-glutamylamino)etyloxy)cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(*L*-pyroglutamylamino)etyloxy)-cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

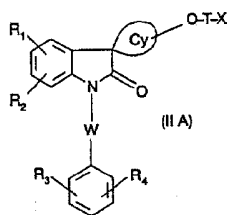
5-etoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyetylamo)etylamo)etyloxy]cyklohexán]-1-[4-(*N-terc*-butylkarbamoyl)-2-metoxibenzénsulfonyl]indolín-2-ón;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty alebo hydráty.

8. Spôsob výroby indolín-2-ónových derivátov všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 alebo 7, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že

(1) ak Z znamená skupinu $NR_{11}R_{12}$, v ktorej R_{11} a R_{12} majú rovnaký význam ako v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1,

(1a) ak aspoň jeden z radikálov R_{11} a R_{12} nie je vodík, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca (IIA):



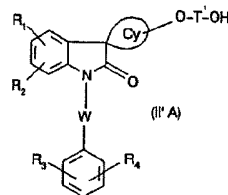
v ktorom:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W, Cy a T majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, pričom

X je halogén alebo derivát kyseliny sulfónovej, nechá reagovať s derivátom všeobecného vzorca (ZH) v rozpúšťadle, zvolenom zo súboru zahŕňajúceho dimetylformamid, tetrahydrofuran alebo acetonitril, pri teplotách medzi 0 °C a 120 °C;

(1b) pokiaľ oba zvyšky R_{11} a R_{12} predstavujú atóm vodíka, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca (IIA), v ktorej X je azidová skupina, redukuje na aminovú skupinu,

(2) alebo, pokiaľ Z znamená skupinu -COOH, sa zlúčenina všeobecného vzorca (II'A):

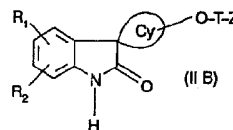


v ktorom:

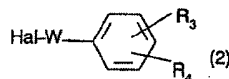
R_1 , R_2 , W, R_3 , R_4 a Cy majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nároku 1, a

T' predstavuje skupinu $T-CH_2-$, oxiduje v kyslom rozpúšťadle pri teplotách medzi 0 °C a 100 °C, dichrómanom alkalického kovu alebo manganistanom alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zemin;

(3) alebo zlúčenina všeobecného vzorca (IIB):



v ktorom R_1 , R_2 , Cy, T a Z majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (2):

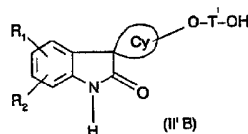


v ktorom:

W, R_3 a R_4 majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a

Hal predstavuje atóm halogénu, v prítomnosti hydridu kovu alebo alkoxidu alkalického kovu pri teplotách medzi -40 °C a 25 °C v bezvodom rozpúšťadle;

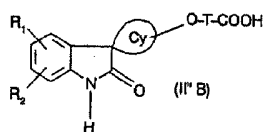
(4) alebo, pokiaľ Z znamená skupinu -COOH, sa zlúčenina všeobecného vzorca (II'B):



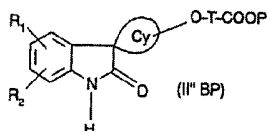
v ktorom:

R_1 , R_2 a Cy majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a

T' predstavuje skupinu $T-CH_2-$, oxiduje za vzniku kyseliny všeobecného vzorca (II'B):



v ktorom R_1 , R_2 , Cy a T majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), následne sa prípadne chráni karboxylová skupina chrániacou skupinou za vzniku medziproduktu všeobecného vzorca (II' BP):



v ktorom:

R_1 , R_2 , Cy a T majú rovnaký význam ako bolo definované v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a

P predstavuje chrániacu skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho alkylovú skupinu, ako je *tert*-butylová skupina, alebo benzylovú skupinu,

a nakoniec sa táto zlúčenina všeobecného vzorca (II' BP) vystaví pôsobeniu derivátu všeobecného vzorca (2), pričom sa po odstránení chrániacej skupiny získa zlúčenina všeobecného vzorca (I), niektorá z jej kvartérnych amónnych zlúčenín, oxidov, sulfónov alebo solí.

9. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

10. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.1) podľa nároku 2 alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

11. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.2) podľa nároku 3 alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

12. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.3) podľa nároku 4 alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

13. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I.4) podľa nároku 5 alebo jednu z jej farmaceuticky prijateľných solí, hydrátov alebo solvátov.

14. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu podľa nároku 7.

15. Použitie indolín-2-ónového derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 5 na prípravu liečiva na liečenie od vazopresínu závislých alebo od oxytocínu závislých stavov.

16. Použitie indolín-2-ónového derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 5 na prípravu liečiva na liečenie glaukómu.