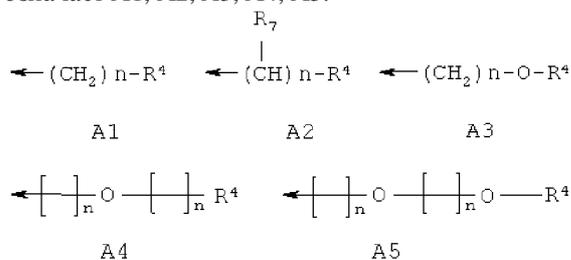


где R¹ означает Н, С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкокси, галоген-С₁-С₆-алкил, галоген-С₁-С₆-алкокси, галоген; m равно 0-4; R² означает А; А означает А1, А2, А3, А4, А5:



n равно 1-4; R⁴ означает С₁-С₆-алкил, С₂-С₆-алкенил, С₂-С₆-алкинил, С₆-С₁₀-арил, 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два и три гетероатома, независимо выбранных из N, O, S, который может быть конденсирован с бензольным кольцом; R⁴ может быть замещен одной или несколькими группами R⁶; R⁶

означает С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкокси, С₆-С₁₀-арил, С₆-С₁₀-арил-С₁-С₆-алкил, С₃-С₈-циклоалкил, CN, галоген, аминокарбонил, С₁-С₆-ациламино, С₁-С₆-алкилсульфонил, тригалоген-С₁-С₆-алкил, -О-фенил, где фенил может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, С₁-С₆-алкокси; R⁷ означает Н и С₁-С₆-алкил; R означает В; В означает: $\leftarrow (\text{CH}_2)_n - \text{R}^5$, n равно 1-4; R⁵ означает COOH, тетразол; X означает CH₂, NH; Y означает C(O); Z означает C(O); а также его геометрические изомеры, оптически активные формы, такие как энантиомеры, диастереомеры, его рацематные формы, или его фармацевтически приемлемые соли. Соединения используют для лечения и/или предотвращения аллергических заболеваний, воспалительных дерматозов и других заболеваний с воспалительным компонентом. 5 н. и 18 з.п. ф-лы., 3 табл., 125 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2007147430/04, 23.05.2006**

(24) Effective date for property rights:
23.05.2006

Priority:

(30) Convention priority:
24.05.2005 EP 05104428.7
08.06.2005 US 60/688,631

(43) Application published: **27.06.2009 Bull. 18**

(45) Date of publication: **10.04.2013 Bull. 10**

(85) Commencement of national phase: **24.12.2007**

(86) PCT application:
EP 2006/062545 (23.05.2006)

(87) PCT publication:
WO 2006/125784 (30.11.2006)

Mail address:
105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
sektisija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"

(72) Inventor(s):

ShVARTs Mattias (CH),
SEBILL' Ehrik (FR),
KLEVA Kristof (FR),
MERLO Sedrik (FR),
ChERCh Dennis (CH),
PAZh Patrik (FR),
MAKRITChI Zhaklin A. (GB),
ATEROLL Dzhon Frederik (GB),
KROSIN'JaNI Stefano (FR),
PUPOVICH Doris (CH)

(73) Proprietor(s):

LABORATUAR SERONO S.A. (CH)

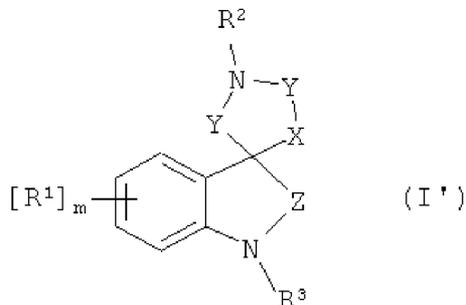
(54) **TRICYCLIC SPIRO-DERIVATIVES AS CRTH2 MODULATORS**

(57) Abstract:

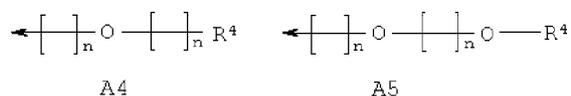
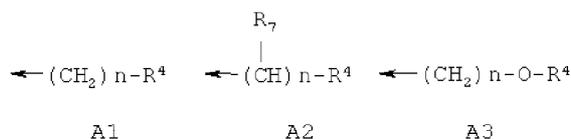
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to tricyclic spiro-derivatives of formula (I')

wherein:



R¹ means H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, halogen-C₁-C₆-alkyl, halogen-C₁-C₆-alkoxy, halogen; m is equal to 0-4; R² means A; A means



: n is equal to 1-4; R⁴ means C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₆-C₁₀-aryl, 5, 6-member heteroaryl containing one, two and three heteroatoms independently specified in N, O, S, which may be condensed with a benzene ring; R⁴ may be substituted by one or more groups R⁶; R⁶ means C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₆-C₁₀-aryl, C₆-C₁₀-aryl-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-cycloalkyl, CN, halogen, aminocarbonyl, C₁-C₆-acylamino, C₁-C₆-alkylsulphonyl, trihalogen-C₁-C₆-alkyl, -O-phenyl wherein phenyl may be

RU 2 478 639 C2

RU 2 478 639 C2

substituted by one or two substituted specified in halogen, C₁-C₆-alkoxy; R⁷ means H, and C₁-C₆-alkyl; R means B; B means: $\leftarrow (\text{CH}_2)_n - \text{R}^5$, n is equal to 1-4; R⁵ means COOH, tetrazole; X means CH₂, NH; Y means C(O); Z means C(O); as well as its geometric isomers, optically active forms, such as

enantiomers, diastereomers, its racemate forms, or its pharmaceutically acceptable salts.

EFFECT: compounds are used for treating and/or preventing allergic diseases, inflammatory dermatoses and other diseases with an inflammatory component.

23 cl, 3 tbl, 125 ex

R U 2 4 7 8 6 3 9 C 2

R U 2 4 7 8 6 3 9 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Заявитель Лаборатуар Сероно С.А., СН

5 ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СПИРО-ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
CRTN2

10 Область техники, к которой относится изобретения

Настоящее изобретение относится к спиро-производным для применения в качестве фармацевтически активных соединений, а также лекарственных препаратов, содержащих такие спиро-производные. Указанные производные пригодны для лечения и/или предотвращения аллергических заболеваний и воспалительных дерматозов. В особенности, настоящее изобретение относится к применению спиро-производных для модуляции активности CRTN2. Кроме того, настоящее изобретения относится к способам получения спиро-производных.

Предпосылки создания изобретения

25 Простагландин D2 (PGD2) уже давно связывают с воспалением и атопическими состояниями, в особенности аллергическими заболеваниями, такими как астма, ринит и атопический дерматит (Lewis и др. (1982) J. Immunol. 129, 1627). PGD2 относится к классу соединений, производных жирных кислот с 20 атомами

35

40

45

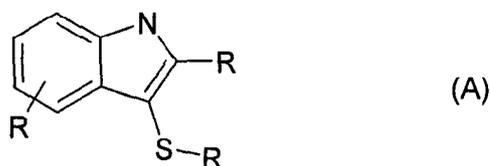
50

углерода скелета арахидоновой кислоты. В ответ на стимуляцию антигеном, PGD2 высвобождается в большом количестве в дыхательные пути, а также в кожу при острых аллергических ответных реакциях. В течение длительного времени полагали, что рецептор DP, который является членом подсемейства рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), является единственным рецептором для PGD2. Роль DP при аллергической астме была показана на мышцах с дефицитным DP (Matsuoka и др. (2000) *Science* 287, 2013-2017). Тем не менее, несмотря на большой интерес в выяснении роли PGD2 в ответной иммунной реакции, непосредственная связь между активацией DP рецептора и стимулированной PGD2 миграцией эозинофилов не была установлена (Woodward и др. (1990) *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 31, 138-146; Woodward и др. (1993) *Eur. J. Pharmacol.* 230, 327-333).

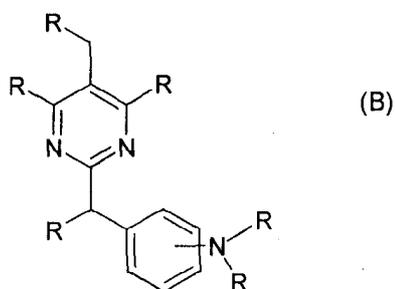
Недавно, другой рецептор, сопряженный с G-белком, описанный в документе "Chemoattractant Receptor-Homologous molecule expressed on T-Helper 2 cells" (CRTH2) (Nagata и др. (1999) *J. Immunol.* 162, 1278-1286, Hirai и др. (2001) *J. Exp. Med.* 193, 255-261), был идентифицирован в качестве рецептора для PGD2 и это открытие прояснило механизм действия PGD2. CRTH2, который также обозначается как as DP2, GPR44 или DLIR, проявляет незначительное структурное сходство с DP рецептором и другими простаноидными рецепторами. Однако CRTH2 обладает сходным сродством к PGD2. Среди Т-лимфоцитов периферической крови, CRTH2 человека селективно экспрессируется в Th2 клетках и значительно экспрессируется в типах клеток, связанных с аллергическим воспалением, таких как эозинофилы, базофилы и Th2 клетки. Дополнительно, CRTH2 опосредует PGD2 зависимую миграцию клеток эозинофилов и базофилов крови. Кроме того, повышенное количество циркулирующих Т-клеток, экспрессирующих CRTH2, коррелирует с тяжестью atopического дерматита (Cosmi и др. (2000) *Eur. J. Immunol.* 30, 2972-2979). Взаимодействие CRTH2 с PGD2 играет решающую роль в аллерген-индуцированном пополнении Th2 клеток в тканях-мишенях аллергического воспаления. Следовательно, соединения, которые ингибируют связывание CRTH2 и PGD2, будут являться полезными для лечения аллергических заболеваний.

Аллергическое заболевание, такое как астма, и воспалительные дерматозы представляют собой основной класс комплексных, и, как правило, хронических, воспалительных заболеваний, которые в настоящее время поражают около 10% популяции и их количество повышается (Bush, R.K., Georgitis J.W., Handbook of asthma and rhinitis. 1-ое изд. (1997), Abingdon: Blackwell Science. 270). Атопический дерматит представляет собой хроническое заболевание кожи, при котором кожа становится чрезвычайно зудящей. Он составляет от 10 до 20 процентов всех обращений к дерматологам. Возрастающая частота аллергических заболеваний и воспалительных дерматозов во всем мире обостряет потребность в новых лечениях для эффективного лечения или предотвращения этих заболеваний. В настоящее время, для лечения этих заболеваний широко используются различные классы лекарственных средств, например, антигистамины, противоотечные средства, антихолинергические средства, метилксантины, кромолины, кортикостероиды и лейкотриеновые модуляторы. Тем не менее, применимость этих средств часто ограничивается побочными действиями и низкой эффективностью.

Недавно было обнаружено, что производные индола, замещенные в 3-ем положении серой (A), обладают активностью по отношению к CRTH2 (WO 04/106302, AstraZeneca AB) и потенциально пригодны для лечения различных респираторных заболеваний.

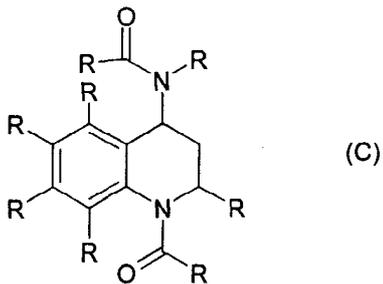


WO 04/096777 (Bayer Healthcare AG) относится к производным пиримидина, которые пригодны для лечения заболеваний, опосредованных CRTH2.



В WO 04/035543 и WO 05/102338 (Warner-Lambert Company LLC) описаны производные тетрагидрохинолина в качестве CRTH2 антагонистов (C), для которых также описана эффективность для лечения неврологических болей.

5



10

15

Конкретные производные тетрагидрохинолина в качестве CRTH2 модуляторов также раскрыты в WO 04/032848 (Millennium Pharmaceutical Inc.) и WO 05/007094 (Tularik Inc.). Указано, что эти производные тетрагидрохинолина пригодны для лечения нарушений, связанных с аллергическими воспалительными процессами.

20

25

30

35

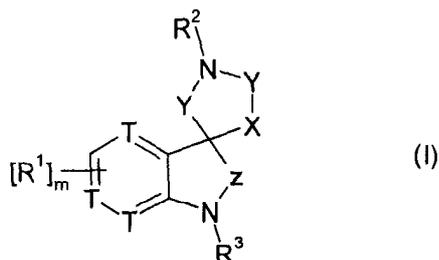
40

45

50

Сущность изобретения

В одном варианте осуществления, изобретение обеспечивает спиро-производные в соответствии с формулой (I). Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению спиро-производных, представленных формулой (I), в качестве фармацевтически активных соединений. Такие соединения пригодны для лечения и/или предотвращения аллергического заболевания и воспалительных дерматозов. Указанные соединения модулируют CRTN2. В частности, изобретение относится к спиро-производным формулы (I):



где R^1 , R^2 , R^3 , T, X, Y, Z и m имеют значения, указанные в подробном описании изобретения далее, для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), совместно с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем.

Изобретение также относится к применению соединений формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний, выбранных из аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, и воспалительных дерматозов, таких как атопический дерматит, контактная гиперчувствительность, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница/хроническая идиопатическая/аутоиммунная крапивница, экзантемы, индуцированные лекарственными средствами (например, токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла/синдром Стивенса-Джонсона/лекарственный гиперчувствительный синдром), фотодерматоз или полиморфная сыпь при воздействии света (например, контактный дерматит вследствие раздражения светом, фотоаллергический контактный дерматит, хронический актинический дерматит), и миозита, нейродегенеративных заболеваний, таких как неврологическая боль, и других заболеваний с

воспалительным компонентом, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, остеоартрит, и воспалительное заболевание кишечника (IBD) и других заболеваний и расстройств, связанных с активностью CTRH2. В особенности, настоящее изобретения относится к применению соединений формулы (I) для модуляции активности CTRH2.

Изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения пациента, страдающего от заболевания, выбранного из аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, и воспалительных дерматозов, таких как атопический дерматит, контактная гиперчувствительность, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница/хроническая идиопатическая/аутоиммунная крапивница, экзантемы, индуцированные лекарственными средствами (например, токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла/синдром Стивенса-Джонсона/лекарственный гиперчувствительный синдром), фотодерматоз или полиморфная сыпь при воздействии света (например, контактный дерматит вследствие раздражения светом, фотоаллергический контактный дерматит, хронический актинический дерматит), и миозита, нейродегенеративных заболеваний, таких как неврологическая боль и других заболеваний с воспалительным компонентом, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, остеоартрит, и воспалительное заболевание кишечника (IBD) и других заболеваний и расстройств, связанных с активностью CTRH2, путем введения соединения в соответствии с формулой (I).

Изобретение также относится к применению соединений формулы (I) для приготовления фармацевтической композиции.

В завершение, изобретение относится к новым соединениям формулы (I), а также к способу синтеза соединений формулы (I).

Описание изобретения

В следующих абзацах приведены определения для различных химических частей, из которых состоят соединения в соответствии с изобретением, и они предназначены для однородно понимания во всем описании и пунктах формулы

изобретения, если специально не указано, что определение предусматривает более широкое определение.

5 “С₁-С₆ -алкил” относится к одновалентным алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Примерами этого термина являются такие группы, как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-гексил и подобные.

10 “Арил” относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, которая имеет одно кольцо (например, фенил) или несколько сопряженных колец (например, нафтил).
15 Предпочтительными арилами являются фенил, нафтил, фенантренил и подобные. Арильное кольцо также может быть сопряжено с гетероциклоалкильной группой. Такие сопряженные арилы включают дигидробензимидазол-2-он,
20 бензо[1,3]диоксол и подобные.

“С₁-С₆-алкил арил” относится к С₁-С₆-алкильным группам, имеющим арильный заместитель, такой как, например, бензил, фенетил и подобные.

25 “Гетероарил” относится к моноциклической гетероароматической, или бициклической или трициклической гетероароматической группе с сопряженным кольцом. Предпочтительными примерами гетероароматических
30 групп являются необязательно замещенный пиридил, пирролил, пиримидинил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-
35 триазинил, 1,3,4-тиадиазолил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензтиенил, бензотриазолил, изобензтиенил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил,
40 бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридилил, пиридазинил, пиридо[3,4-*b*]пиридил, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиридо[4,3-*b*]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил,
45 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил или бензохинолил и подобные.

“C₁-C₆-алкил гетероарил” относится к C₁-C₆-алкильным группам, имеющим гетероарильный заместитель, таким как, например, 2-фурилметил, 2-тиенилметил, 2-(1H-индол-3-ил)этил и подобные.

5 “C₃-C₈-циклоалкил” относится к насыщенной карбоциклической группе, содержащей от 3 до 8 атомов, которая имеет одно кольцо (*например*, циклогексил) или несколько конденсированных колец (*например*, норборнил).
10 Предпочтительными циклоалкилами являются циклопентил, циклогексил, норборнил и подобные.

15 “C₃-C₈-гетероциклоалкил” относится к C₃-C₈-циклоалкильной группе согласно определению, приведенному выше, в которой вплоть до 3 атомов углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей O, S, NR, где R определяется как водород или метил. Предпочтительными гетероциклоалкилами
20 являются пирролидин, пиперидин, пиперазин, 1-метилпиперазин, морфолин, 1,4-диоксан и подобные.

25 “C₁-C₆-алкил циклоалкил” относится к C₁-C₆-алкильным группам, имеющим циклоалкильный заместитель, включая циклогексилметил, циклопентилпропил, и подобные.

30 “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкил” относится к C₁-C₆-алкильным группам, имеющим гетероциклоалкильный заместитель, включая 2-(1-пирролидинил)этил, 4-морфолинилметил, (1-метил-4-пиперидинил)метил и подобные.

35 “C₂-C₆-алкенил” относится к алкенильным группам, предпочтительно имеющим от 2 до 6 атомов углерода и имеющим один или больше участков алкенильной ненасыщенности. Предпочтительными алкенильными группами являются этенил (-CH=CH₂), *n*-2-пропенил (аллил, -CH₂CH=CH₂) и подобные.

40 “C₂-C₆-алкинил” относится к алкинильным группам, предпочтительно имеющим от 2 до 6 атомов углерода и имеющим одним или больше участков алкинильной ненасыщенности. Предпочтительными алкинильными группами являются этинил (-C≡CH), пропинил (-CH₂C≡CH), и подобные.
45

“Карбокси относится к группе -C(O)OR, где R включает водород или “C₁-C₆-алкил”.

50

“Ацил” относится к группе $-C(O)R$, где R включает “С₁-С₆-алкил”, “арил”, “гетероарил”, “С₃-С₈-циклоалкил”, “С₃-С₈-гетероциклоалкил”, “С₁-С₆-алкил арил” или “С₁-С₆-алкил гетероарил”.

“Ацилокси” относится к группе $-OC(O)R$, где R включает “С₁-С₆-алкил”, “арил”, “гетеро-арил”, “С₁-С₆-алкил арил” или “С₁-С₆-алкил гетероарил”.

“Арил ацил” относится к арильным группам, имеющим ацильный заместитель, включая 2-ацетилфенил и подобные.

“Гетероарил ацил” относится к гетероарильным группам, имеющим ацильный заместитель, включая 2-ацетилпиридил и подобные.

“Алкокси” относится к группе $-O-R$, где R включает “С₁-С₆-алкил”, “С₂-С₆-алкенил”, “С₂-С₆-алкинил”, “С₃-С₈-циклоалкил”, “гетероциклоалкил”, “арил”, “гетероарил”, “С₁-С₆-алкил арил” или “С₁-С₆-алкил гетероарил”, “С₂-С₆-алкенил арил”, “С₂-С₆-алкенил гетероарил”, “С₂-С₆-алкинил арил”, “С₂-С₆-алкинилгетероарил”, “С₁-С₆-алкил циклоалкил”, “С₁-С₆-алкил гетероциклоалкил”. Предпочтительными алкокси группами являются, например, метокси, этокси, фенокси и подобные.

“С₁-С₆-алкил алкокси” относится к С₁-С₆-алкильным группам, имеющим алкокси заместитель, включая 2-этоксиэтил и подобные.

“Алкоксикарбонил” относится к группе $-C(O)OR$, где R включает “С₁-С₆-алкил” или “арил” или “гетероарил” или “С₁-С₆-алкил арил” или “С₁-С₆-алкил гетероарил”.

“Аминокарбонил” относится к группе $-C(O)NRR'$, где каждый R, R' включает независимо водород или С₁-С₆-алкил или арил или гетероарил или “С₁-С₆-алкил арил” или “С₁-С₆-алкил гетеро-арил”.

“Ациламино” относится к группе $-NR(CO)R'$, где каждый R, R' независимо представляет собой водород или “С₁-С₆-алкил” или “арил” или “гетероарил” или “С₁-С₆-алкил арил” или “С₁-С₆-алкил гетероарил”.

“Галоген” относится к атомам фтора, хлора, брома и йода.

“Сульфоилокси” относится к группе $-OSO_2-R$, где R выбирают из H, “С₁-С₆-алкила”, “С₁-С₆-алкила”, замещенного галогенами, например, $-OSO_2-CF_3$ группа, “С₂-С₆-алкенила”, “С₂-С₆-алкинила”, “С₃-С₈-циклоалкила”, “гетероциклоалкила”,

“арила”, “гетероарила”, “C₁-C₆-алкил арила” или “C₁-C₆-алкил гетероарила”, “C₂-C₆-алкенил арила”, “C₂-C₆-алкенил гетероарила”, “C₂-C₆-алкинил арила”, “C₂-C₆-алкинилгетероарила”, “C₁-C₆-алкил циклоалкила”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкила”.

“Сульфонил” относится к группе “-SO₂-R”, где R выбирают из H, “арила”, “гетероарила”, “C₁-C₆-алкила”, “C₁-C₆-алкила”, замещенного галогенами, *например*, -SO₂-CF₃ группа, “C₂-C₆-алкенила”, “C₂-C₆-алкинила”, “C₃-C₈-циклоалкила”, “гетероциклоалкила”, “арила”, “гетероарила”, “C₁-C₆-алкил арила” или “C₁-C₆-алкил гетероарила”, “C₂-C₆-алкенил арила”, “C₂-C₆-алкенил гетероарила”, “C₂-C₆-алкинил арила”, “C₂-C₆-алкинилгетероарила”, “C₁-C₆-алкил циклоалкила”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкила”.

“Сульфинил” относится к группе “-S(O)-R”, где R выбирают из H, “C₁-C₆-алкила”, “C₁-C₆-алкила”, замещенного галогенами, *например*, -SO-CF₃ группа, “C₂-C₆-алкенила”, “C₂-C₆-алкинила”, “C₃-C₈-циклоалкила”, “гетероциклоалкила”, “арила”, “гетероарила”, “C₁-C₆-алкил арила” или “C₁-C₆-алкил гетероарила”, “C₂-C₆-алкенил арила”, “C₂-C₆-алкенил гетероарила”, “C₂-C₆-алкинил арила”, “C₂-C₆-алкинилгетероарила”, “C₁-C₆-алкил циклоалкила”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкила”.

“Сульфанил” относится к группам -S-R, где R включает H, “C₁-C₆-алкил”, “C₁-C₆-алкил”, необязательно замещенный галогенами, *например*, -S-CF₃ группа, “C₂-C₆-алкенил”, “C₂-C₆-алкинил”, “C₃-C₈-циклоалкил”, “гетероциклоалкил”, “арил”, “гетероарил”, “C₁-C₆-алкил арил” или “C₁-C₆-алкил гетероарил”, “C₂-C₆-алкенил арил”, “C₂-C₆-алкснил гетероарил”, “C₂-C₆-алкинил арил”, “C₂-C₆-алкинилгетероарил”, “C₁-C₆-алкил циклоалкил”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкил”. Предпочтительными сульфанильными группами являются метилсульфанил, этилсульфанил, и подобные.

“Сульфониламино” относится к группе -NRSO₂-R', где каждый R, R' включает независимо водород, “C₁-C₆-алкил”, “C₂-C₆-алкенил”, “C₂-C₆-алкинил”, “C₃-C₈-циклоалкил”, “гетероциклоалкил”, “арил”, “гетероарил”, “C₁-C₆-алкил арил” или “C₁-C₆-алкил гетероарил”, “C₂-C₆-алкенил арил”, “C₂-C₆-алкенил гетероарил”, “C₂-C₆-алкинил арил”, “C₂-C₆-алкинилгетероарил”, “C₁-C₆-алкил циклоалкил”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкил”.

“Аминосульфонил” относится к группе $-\text{SO}_2\text{-NRR}'$, где каждый R, R' включает независимо водород, “C₁-C₆-алкил”, “C₂-C₆-алкенил”, “C₂-C₆-алкинил”, “C₃-C₈-циклоалкил”, “гетероциклоалкил”, “арил”, “гетероарил”, “C₁-C₆-алкил арил” или
5 “C₁-C₆-алкил гетероарил”, “C₂-C₆-алкенил арил”, “C₂-C₆-алкенил гетероарил”, “C₂-C₆-алкинил арил”, “C₂-C₆-алкинилгетероарил”, “C₁-C₆-алкил циклоалкил”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкил”.

10 “Амино” относится к группе $-\text{NRR}'$, где каждый R, R' независимо представляет собой водород, “C₁-C₆-алкил”, “C₂-C₆-алкенил”, “C₂-C₆-алкинил”, “C₃-C₈-циклоалкил”, “гетероциклоалкил”, “арил”, “гетероарил”, “C₁-C₆-алкил арил” или
15 “C₁-C₆-алкил гетероарил”, “C₂-C₆-алкенил арил”, “C₂-C₆-алкенил гетероарил”, “C₂-C₆-алкинил арил”, “C₂-C₆-алкинилгетероарил”, “C₁-C₆-алкил циклоалкил”, “C₁-C₆-алкил гетероциклоалкил”, и где R и R', вместе с атомом азота, к
20 которому они присоединены, необязательно могут образовывать 3-х - 8-ми членное гетеро-циклоалкильное кольцо.

“Замещенный или незамещенный”: Если специально не указано иначе при
25 определении конкретного заместителя, то вышеприведенные группы, такие как “алкил”, “алкенил”, “алкинил”, “алкокси”, “арил” и “гетероарил” и другие группы необязательно могут быть замещены от 1 до 5 заместителями, выбранными из группы, включающей “C₁-C₆-алкил”, “C₁-C₆-алкил арил”, “C₁-C₆-
30 алкил гетероарил”, “C₂-C₆-алкенил”, “C₂-C₆-алкинил”, первичные, вторичные или третичные аминогруппы или четвертичные аммониевые части, “ацил”, “ацилокси”, “ациламино”, “аминокарбонил”, “алкоксикарбонил”, “арил”,
35 “арилокси”, “гетероарил”, “гетероарилокси”, карбоксил, циано, галоген, гидроксид, нитро, сульфанил, сульфокси, сульфонил, сульфонамид, алкокси, тиоалкокси, тригалометил и подобные. В рамках настоящего изобретения,
40 указанное “замещение” также охватывает ситуации, при которых соседние заместители подвергаются замыканию цикла, в частности, когда вовлечены вицинальные функциональные заместители, образуя, таким образом, например, лактамы, лактоны, циклические ангидриды, но также и ацетали, тиоацетали,
45 аминали, образованные замыканием кольца, например, при попытке получить защитную группу.

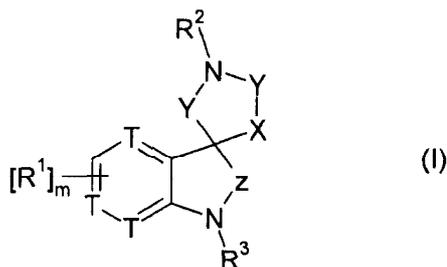
50 “Фармацевтически приемлемые катионные соли или комплексы” предназначены для определения таких солей, как соли щелочных металлов, (например, натрия и

калия), соли щелочноземельных металлов (например, кальция или магния), соли алюминия, соли аммония и соли с органическими аминами, такими как метиламин, 2-N-морфолиноэтанол, диметиламин, триметиламин, этиламин, триэтиламин, морфолин, N-Ме-D-глюкамин, N,N'-бис(фенилметил)-1,2-этандиамин, этаноламин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилморфолин, пиперидин, бензатин (N,N'-дибензилэтилендиамин), холин, этилен-диамин, бенетамин (N-бензилфенетиламин), диэтиламин, пиперазин, трометамин (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол), прокаин, а также амины формулы $-NRR'R''$, где R, R', R'' независимо представляет собой водород, алкил или бензил.

“Фармацевтически приемлемые соли или комплексы” относятся к солям или комплексам определенных выше соединений формулы I, которые сохраняют желательную биологическую активность. Примерами таких солей являются, но не ограничиваясь только ими, соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами (например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой, и подобными), и соли, образованный с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталин-сульфоновая кислота, нафталин-дисульфоновая кислота, и поли-галактуроновая кислота. Указанные соединения также могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалисту в данной области техники, которые в частности охватывают четвертичную аммониевую соль формулы $-NRR'R'' + Z^-$, где R, R', R'' независимо представляет собой водород, алкил, или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолат, малеат, малат, фумарат, цитрат, тартрат, аскорбат, циннамоат, манделоат и дифенилацетат).

“Фармацевтически активное производное” относится к любому соединению, которое, при введении реципиенту, способно обеспечивать непосредственно или косвенно активность, раскрытую в настоящем изобретении.

Изобретение обеспечивает в первом варианте осуществления спиро-производные в соответствии с формулой (I), которые пригодны для лечения и/или предотвращения заболеваний, выбранных из аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, и воспалительных дерматозов, таких как атопический дерматит, контактная гиперчувствительность, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница/хроническая идиопатическая/аутоиммунная крапивница, экзантемы, индуцированные лекарственными средствами (например, токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла/синдром Стивенса-Джонсона/лекарственный гиперчувствительный синдром), фотодерматоз или полиморфная сыпь при воздействии света (например, контактный дерматит вследствие раздражения светом, фотоаллергический контактный дерматит, хронический актинический дерматит), и миозит нейродегенеративных заболеваний, таких как неврологическая боль и других заболеваний с воспалительным компонентом, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, остеоартрит, и воспалительное заболевание кишечника (IBD).



В одном варианте осуществления, соединения в соответствии с формулой (I) пригодны в качестве модуляторов CRTH2. Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению также предпочтительно пригодны для лечения и/или предотвращения нарушений, которые опосредованы активностью CRTH2. Указанное лечение задействует модуляцию CRTH2 у млекопитающих и в особенности у людей. Модуляторы CRTH2 выбирают из группы, включающей обратный агонист, антагонист, частичный агонист и агонист CRTH2.

В одном варианте осуществления, модуляторы CRTH2 представляют собой обратные агонисты CRTH2.

В другом варианте осуществления, модуляторы CRTH2 представляют собой антагонисты CRTH2.

В другом варианте осуществления, модуляторы CRTH2 представляют собой частичные агонисты CRTH2.

В другом варианте осуществления, модуляторы CRTH2 представляют собой агонисты CRTH2.

Соединения в соответствии с формулой (I) пригодны для применения в качестве лекарственного средства.

Соединения формулы (I) также включают их геометрические изомеры, их оптически активные формы, такие как энантиомеры, диастереомеры, их рацематные формы, а также их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 выбирают из группы, включающей водород, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкокси, замещенный или незамещенный гало- C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный гало- C_1 - C_6 -алкокси, галоген, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероарил, и

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4.

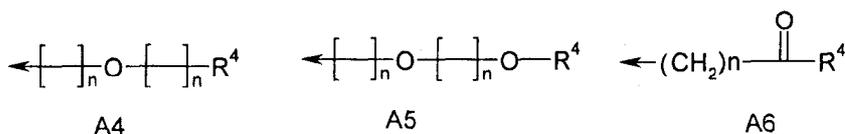
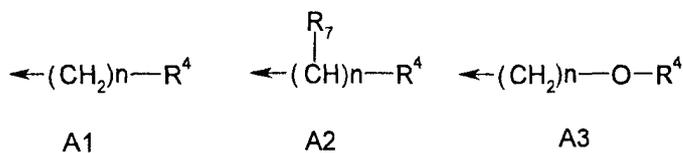
В соответствии с одним вариантом осуществления, R^1 представляет собой или галоген или гало- C_1 - C_6 -алкокси.

В предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой хлор или фтор.

В другом предпочтительном варианте осуществления, R^1 представляет собой трифторметокси.

R^2 представляет собой или C_1 - C_6 -алкил или A.

A выбирают из группы, включающей A1, A2, A3, A4, A5 и A6:



где каждый n представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 или 4;

где, R^4 выбирают из группы, включающей замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкенил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 -алкинил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный сульфониламин, замещенный или незамещенный амин, замещенный или незамещенный гало- C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный гидроксиламин и гидроксил.

Примерами R^4 являются метил, этил, пропил, изопропил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пирролидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, диоксинил, необязательно замещенные и/или сопряженные производные диоксинила (например, 2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин), фенил, нафтил, пиридил, имидазолидинил, пирролил, пиримидил, хинолизинил, фурил, тиенил, имидазолил, сопряженные производные имидазолила (например, имидазопиридин), оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, карбазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, тетразолил, 1,3,4-триазилил, 1,2,3-триазилил, бензофурил, изобензофурил, бензтиенил, бензотриазолил, изобензтиенил, индолил, изоиндолил, необязательно замещенные производные изоиндолила (например, изоиндол-1,3-дион), 3H-индолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, оксоланил, пирролидинил, необязательно замещенные производные пирролидинила (например, пирролидин-2,5-дион), пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, имидазолидинил, 1,2,4-оксадиазолидинил, 1,2,5-оксадиазолидинил, 1,3,4-оксадиазолидинил, изоксазолидинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, ксантенил, или бензохинолил.

В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой A_1 , где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4.

В дальнейшем варианте осуществления, R^2 представляет собой A_1 , где $n = 1$.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой A_5 , где каждый n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^2 представляет собой A_5 , где каждый $n = 2$.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^4 представляет собой замещенный или незамещенный арил.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^4 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный нафтил.

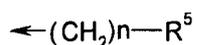
В другом варианте осуществления, R^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^4 представляет собой триазолил, замещенный или незамещенный пиридин или замещенный или незамещенный хинолил.

Каждый R^4 необязательно может быть замещен независимо одной или несколькими группами R^6 .

R^3 представляет собой или C_1 - C_6 -алкил или B .

B представляет собой:



где n представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 или 4; где

R^5 представляет собой карбокси.

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 представляет собой B , где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, или 4.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой B , где $n=1$, и где R^5 представляет собой карбокси.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой B , где $n=3$, и где R^5 представляет собой карбокси.

В другом варианте осуществления, R^3 представляет собой C_1-C_6 -алкил.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой метил.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой этил.

Каждый R^6 независимо выбирают из группы, включающей C_1-C_6 -алкил, алкокси, алкоксикарбонил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил C_1-C_6 -алкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарил C_1-C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -гетероциклоалкил, карбоксил, циано, галоген, гидроксид, амино, аминокарбонил, ациламино, нитро, сульфокси, сульфонил, сульфонилламин, аминосульфонил и тригалоген- C_1-C_6 -алкил;

В одном варианте осуществления R^6 независимо выбирают из группы, включающей C_1-C_6 -алкил, C_3-C_8 -циклоалкил, ациламино, аминокарбонил, арил, гетероарил, циано, галоген, сульфонил, алкокси, и тригалометил.

R^7 представляет собой или водород или C_1-C_6 -алкил;

T представляет собой или CH или N;

X представляет собой или CH_2 или NH;

каждый Y независимо представляет собой или C(O) или CH_2 ; и

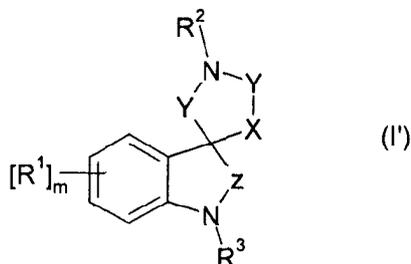
Z представляет собой или C(O) или CHR^7 ;

В одном варианте осуществления, T представляет собой CH. В другом варианте осуществления, X представляет собой CH. В другом варианте осуществления, по меньшей мере один Y представляет собой C(O). В другом варианте осуществления, Z представляет собой CHR^7 .

В предпочтительном варианте осуществления, T и X представляют собой CH, Y представляет собой C(O) и Z представляет собой CHR^7 , где R^7 представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления, Т и Х представляют собой СН, по меньшей мере один Y представляет собой C(O) и Z представляет собой C(O).

В одном варианте осуществления соединения по изобретению имеют формулу (I'),



в которой

R¹ выбирают из группы, включающей водород, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкокси, замещенный или незамещенный гало-C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный гало-C₁-C₆-алкокси, галоген, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероарил; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4.

В предпочтительном варианте осуществления m представляет собой 1 или 2.

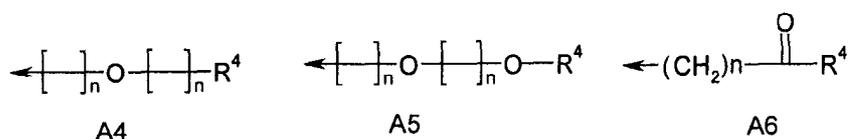
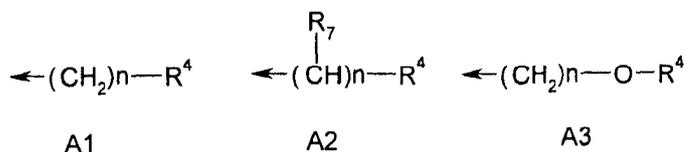
В соответствии с одним вариантом осуществления, R¹ представляет собой галоген или гало-C₁-C₆-алкокси.

В предпочтительном варианте осуществления, R¹ представляет собой хлор или фтор.

В другом предпочтительном варианте осуществления, R¹ представляет собой трифторметокси.

R² представляет собой C₃-C₆-алкил или А.

А выбирают из группы, включающей А1, А2, А3, А4, А5 и А6:



где каждый n представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3, или 4;

где R^4 выбирают из группы, включающей замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероарил.

Предпочтительными арилами являются замещенный фенил, или замещенный или незамещенный нафтил. Арильное кольцо также может быть сопряжено с циклоалкильной или гетероциклоалкильной группой.

Предпочтительными гетероарилами являются моноциклические гетероарилы, такие как оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадiazолил, фурил, пиридил, или бициклические гетероарилы, такие как бензотиазолил, нафтил, хинолил, индолил, бензоимидазолил, имидазолпиридил или бензотриазолил.

В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой A1, где n независимо выбирают из 1, 2, 3, или 4.

В дальнейшем варианте осуществления, R^2 представляет собой A1, где $n = 1$.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой A5, где каждый n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, или 4.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^2 представляет собой A5, где каждый $n = 2$.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^4 представляет собой замещенный фенил.

В другом варианте осуществления, R^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил.

В одном варианте осуществления А представляет собой А1, где n выбирают из 1, 2 или 3 и R^4 выбирают из группы, включающей замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероарил.

В другом варианте осуществления А выбирают из А2, А3, А4, А5 и А6, где n выбирают из 1, 2 и 3 и R^4 выбирают из группы, включающей замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_6 алкинил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил и замещенный или незамещенный гетероарил.

Каждый R^4 необязательно может быть замещен независимо одной или несколькими группами R^6 .

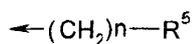
Каждый R^6 независимо выбирают из группы, включающей C_1-C_6 -алкил, алкокси, алкоксикарбонил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил C_1-C_6 -алкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероарил C_1-C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 -гетероциклоалкил, карбоксил, циано, галоген, гидроксид, амино, аминокарбонил, ациламино, нитро, сульфокси, сульфонил, сульфонилламин, аминосульфонил и тригалло- C_1-C_6 -алкил;

В одном варианте осуществления R^6 независимо выбирают из группы, включающей C_1-C_6 -алкил, C_3-C_8 -циклоалкил, ациламино, аминокарбонил, арил, гетероарил, циано, галоген, сульфонил, алкокси, и тригалометил.

R^7 представляет собой или водород или C_1-C_6 -алкил;

R^3 представляет собой В, где

В представляет собой:



где n представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3, 4; где

R^5 представляет собой карбоксы.

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 представляет собой В, где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой В, где $n=1$, и, где R^5 представляет собой карбоксы.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой В, где $n=3$, и, где R^5 представляет собой карбоксы.

X представляет собой или CH_2 или NH ;

каждый Y независимо представляет собой или $C(O)$ или CH_2 ; и

Z представляет собой или $C(O)$ или CHR^7 ;

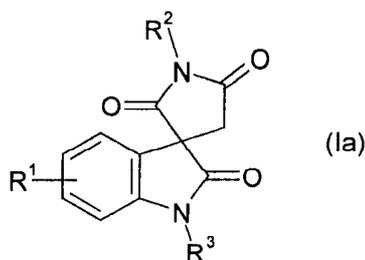
В другом варианте осуществления, X представляет собой CH . В другом варианте осуществления, по меньшей мере один Y представляет собой $C(O)$. В другом варианте осуществления, Z представляет собой CHR^7 .

В предпочтительном варианте осуществления, X представляет собой CH , Y представляет собой $C(O)$ и Z представляет собой CHR^7 , где R^7 представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления, X представляет собой CH , по меньшей мере один Y представляет собой $C(O)$ и Z представляет собой $C(O)$.

Соединения формулы (I') также охватывают их геометрические изомеры, их оптически активные формы, такие как энантиомеры, диастереомеры, их рацематные формы, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Специфической подгруппой формул (I) и (I') являются соединения, имеющие формулу (Ia), где R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, указанные для формул (I) и (I') выше.



R^5 представляет собой карбоксы.

В соответствии с одним вариантом осуществления, R^3 представляет собой В, где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой В, где $n=1$, и, где R^5 представляет собой карбоксы.

В дальнейшем варианте осуществления изобретения, R^3 представляет собой В, где $n=3$, и, где R^5 представляет собой карбоксы.

X представляет собой или CH_2 или NH ;

каждый Y независимо представляет собой или $C(O)$ или CH_2 ; и

Z представляет собой или $C(O)$ или CHR^7 ;

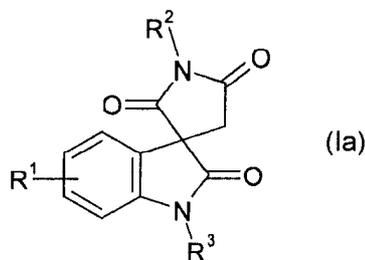
В другом варианте осуществления, X представляет собой CH . В другом варианте осуществления, по меньшей мере один Y представляет собой $C(O)$. В другом варианте осуществления, Z представляет собой CHR^7 .

В предпочтительном варианте осуществления, X представляет собой CH , Y представляет собой $C(O)$ и Z представляет собой CHR^7 , где R^7 представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления, X представляет собой CH , по меньшей мере один Y представляет собой $C(O)$ и Z представляет собой $C(O)$.

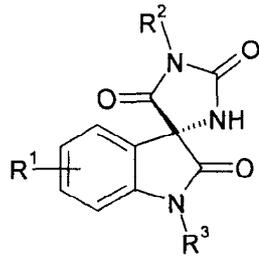
Соединения формулы (I') также охватывают их геометрические изомеры, их оптически активные формы, такие как энантиомеры, диастереомеры, их рацематные формы, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Специфической подгруппой формул (I) и (I') являются соединения, имеющие формулу (Ia), где R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, указанные для формул (I) и (I') выше.



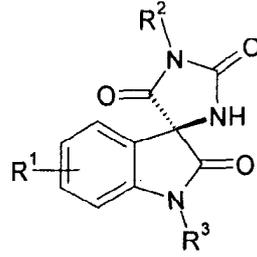
Соединения формул (Ib-1) и (Ib-2) существуют в виде энантимеров, как показано ниже.

5



10

Энантиомер А

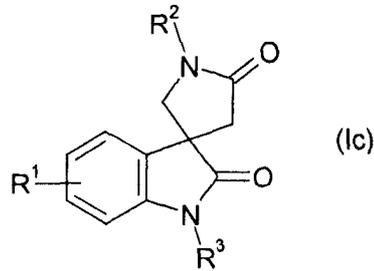


Энантиомер В

15

Другой специфической подгруппой формул (I) и (I') являются соединения, имеющие формулу (Ic), где R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, определенные для формул (I) и (I') выше.

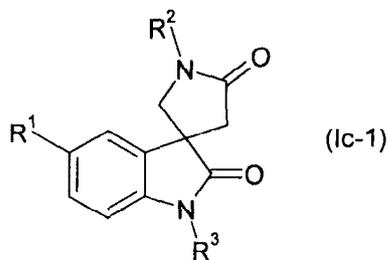
20



25

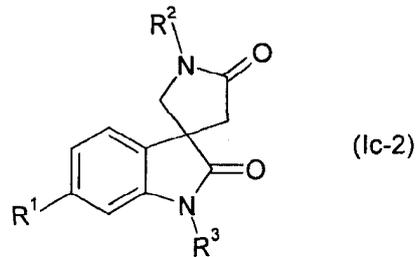
Подгруппой формулы (Ic) являются соединения, имеющие формулы (Ic-1) и (Ic-2), где R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, определенные выше.

30



(Ic-1)

35



(Ic-2)

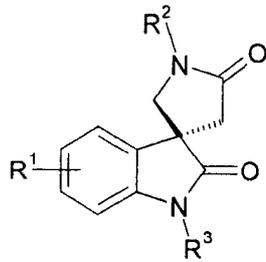
40

Соединения формул (Ic-1) и (Ic-2) существуют в виде энантимеров, как показано ниже.

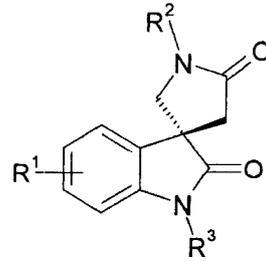
45

50

5



Энантиомер А



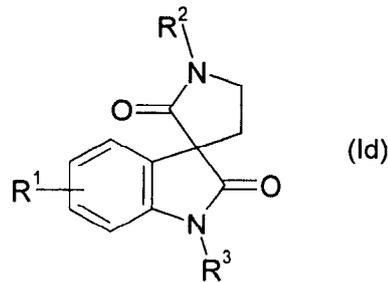
Энантиомер В

10

Другой специфической подгруппой формул (I) и (I') являются соединения, имеющие формулу (Id), где R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, определенные для формул (I) и (I') выше.

15

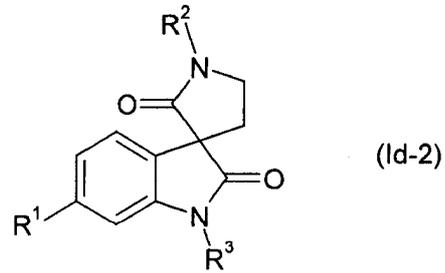
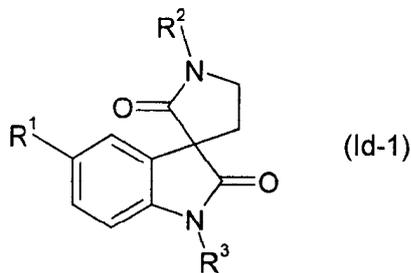
20



25

Подгруппой формулы (Id) являются соединения, имеющие формулы (Id-1) и (Id-2), где R^1 , R^2 , R^3 имеют значения, определенные выше.

30

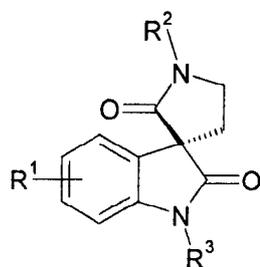


35

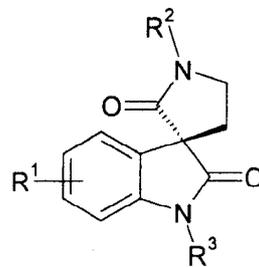
Соединения формул (Id-1) и (Id-2) существуют в виде энантиомеров, как показано ниже.

40

45



Энантиомер А



Энантиомер В

50

Чистые энантиомеры, а также рацемические смеси соединений формул (Ia-1) и (Ia-2), (Ib-1) и (Ib-2), (Ic-1) и (Ic-2) и (Id-1) и (Id-2) подпадают под объем изобретения. Дистереоизомеры соединений также подпадают под объем настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями формул (I') являются соединения, выбранные из:

[5-хлор-1'-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(2,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(хинолин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(4-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(3,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(1-нафтилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

5 [5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

10 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

15 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил} спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(4-метилбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

20 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[3-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(2-нафтилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

25 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(1-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

30 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

35 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

40 4-(1'-бензил-6-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановой кислоты

45 [5-хлор-1'-(2-этоксиэтил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[1'-[2-(бензилокси)этил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

50 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-феноксиэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 5 [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 4-[5-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановой кислоты
- 10 4-[5-хлор-1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановой кислоты
- 4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановой кислоты
- 15 [1'-бензил-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 20 [1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 25 [1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)-1'-[3-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 30 [1'-(1-нафтилметил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 35 [1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 40 4-[5-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановой кислоты
- 4-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановой кислоты
- 45 [(3S)-1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 50 [(3R)-1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

- [6-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 5 [6-хлор-1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- [6-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 10 4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]бутановой кислоты
- [5-хлор-1'-(3,5-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 15 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(4-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(2-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 20 [5-хлор-1'-[4-(метилсульфонил)бензил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 25 [1'-[4-(аминокарбонил)бензил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(3-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 30 [5-хлор-1'-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- [1'-(1,3-бензотиазол-2-илметил)-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 35 [5-хлор-1'-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-[(5-хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 40 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 45 [5-хлор-1'-(2-хлор-4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(2,5-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусной кислоты
- 50

- [1'-[4-(ацетиламино)бензил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 5 [5-хлор-1'-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(1H-индол-3-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 10 [5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(1,3-тиазол-4-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 15 [5-хлор-1'-[(4-хлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-3-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 20 [5-хлор-1'-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 25 [1'-[(5-*трет*-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 30 [5-хлор-1'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 35 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-тиенилметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 40 [5-хлор-1'-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(изохинолин-1-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 45 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 50 1'-бензил-5-хлор-1-(1H-тетразол-5-илметил)-2'H,5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'(1H)-триона

- (3R)-[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 5 (3S)-[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- (3R)-[5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 10 (3S)-[5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(2,4-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 15 [5-хлор-1'-(1,3-оксазол-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 20 [5-хлор-1'-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 25 [5-хлор-1'-{[5-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 30 [5-хлор-1'-(3-фурилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(2-хлор-5-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 35 [5-хлор-1'-(2,5-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 40 [5-хлор-1'-(2,3-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-(3,5-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 45 [5-хлор-1'-(3,4-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 50 [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

- [5-хлор-1'-(3-фтор-4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 5 [5-хлор-1'-(3-хлор-5-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 10 [5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5-хлор-1'-{[2-(3-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 15 [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- [5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусной кислоты
- 20 [5'-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусной кислоты
- 25 (1-бензил-5'-хлор-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил)уксусной кислоты
- [5'-хлор-1-(2-фторбензил)-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусной кислоты
- 30 (3R)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- (3S)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 35 (3S)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 40 (3R)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- (1'-бензил-5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусной кислоты
- 45 [5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты
- 50 [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

[5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми катионными солями или комплексами соединений формул (I) и (I'), и соединений подгрупп формул (Ia, Ib, Ic, Id), содержащих например, карбоксильный остаток, являются соли, образованные с фармацевтическими солями щелочных металлов, солями щелочноземельных металлов, солями алюминия, солями аммония и солями с органическими аминами.

Во втором варианте осуществления, изобретение обеспечивает спиро-производные формул (I) или (I') для применения в качестве лекарственного средства. В предпочтительном варианте осуществления эти спиро-производные представляют собой соединения подформулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id). В другом предпочтительном варианте осуществления соединения имеют формулы (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2).

В другом варианте осуществления спиро-производное для применения в качестве лекарственного средства выбирают из соединений, выбранных из перечня соединений, приведенных выше, и следующих соединений:

(1'-бензил-5-фтор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусной кислоты

4-(1'-аллил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановой кислоты

[5-хлор-1'-(2-метоксиэтил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

4-(1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановой кислоты

(1'-бензил-5-метокси-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусной кислоты

[5-фтор-1'-[(2-метоксиэтокси)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты

4-(1'-аллил-5-фтор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановой кислоты

4-(1'-бензил-5-фтор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановой кислоты, и

5 [5-хлор-1'-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусной кислоты.

10 В третьем варианте осуществления, изобретение обеспечивает применение спиро производного в соответствии с формулой (I), (I') или его подформул (Ia, Ib, Ic, Id), для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, и
15 воспалительных дерматозов, таких как атопический дерматит, контактная гиперчувствительность, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница/хроническая идиопатическая/аутоиммунная крапивница, экзантемы, индуцированные лекарственными средствами (например, токсический
20 эпидермальный некролиз или синдром Лайелла / синдром Стивенса-Джонсона / лекарственный гиперчувствительный синдром), фотодерматоз или полиморфная сыпь при воздействии света (например, контактный дерматит вследствие раздражения светом; фотоаллергический контактный дерматит ; хронический актинический дерматит), и миозита, нейродегенеративных заболеваний, таких как неврологическая боль и других заболеваний с воспалительным компонентом,
25 таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, остеоартрит, и воспалительное заболевание кишечника (IBD) и других заболеваний и расстройств, связанных с активностью CTRH2. В предпочтительном варианте осуществления спиро производное выбирают из формул (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2).

40 В четвертом варианте осуществления, изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения пациента, страдающего от заболевания, выбранного из аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, и воспалительных дерматозов, таких как атопический дерматит, контактная гиперчувствительность, аллергический
45 контактный дерматит, хроническая крапивница/хроническая идиопатическая/аутоиммунная крапивница, экзантемы, индуцированные лекарственными средствами (например, токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла/синдром Стивенса-Джонсона/лекарственный

гиперчувствительный синдром), фотодерматоз или полиморфная сыпь при
воздействии света (например, контактный дерматит вследствие раздражения
светом, фотоаллергический контактный дерматит, хронический актинический
5 дерматит), и миозита, нейродегенеративных заболеваний, таких как
неврологическая боль и других заболеваний с воспалительным компонентом,
таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, остеоартрит, и
10 воспалительное заболевание кишечника (IBD) и других заболеваний и
расстройств, связанных с активностью CTRH2, путем введения спиро
производного в соответствии с формулой (I), (I') или его подформул (Ia, Ib, Ic,
15 Id). В предпочтительном варианте осуществления спиро производное выбирают
из формул (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2).

Термин "предотвращение", как он используется в настоящем изобретении,
20 следует понимать как частичное или полное предотвращение, ингибирование,
облегчение или реверсирование одного или нескольких симптомов или причины
(причин) аллергического заболевания или воспалительного дерматита.

Соединения по изобретению, вместе с обычно используемыми адъювантом,
25 носителем, разбавителем или наполнителем можно превращать в форму
фармацевтических композиций и их дозируемых единиц, и в такой форме они
могут применяться в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные
30 капсулы, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры,
или капсулы, заполненные ними, все для перорального применения, или в форме
стерильных растворов для парентеральных инъекций (включая подкожное
35 применение). Такие фармацевтические композиции и их дозированные формы
могут содержать компоненты в общепринятых соотношениях, с
дополнительными активными соединениями или началами, или без них, и такие
40 единичные дозированные формы могут содержать любое подходящее
эффективное количество активного компонента, соответствующее
предназначенному используемому суточному диапазону доз.

В пятом варианте осуществления, изобретение обеспечивает фармацевтическую
45 композицию, содержащую спиро производное в соответствии с формулами (I),
(I') или их подформулами (Ia), (Ib), (Ic), (Id): В предпочтительном варианте
осуществления фармацевтическая композиция содержит спиро производное (Ia-
50

1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2), совместно с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем.

5 Соединения в соответствии с изобретением обычно вводятся в виде фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть приготовлены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно активное соединение. Как правило, соединения согласно настоящему изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Количество соединения, которое фактически вводится, обычно определяется лечащим врачом, исходя из значимых обстоятельств, включая состояние, которое 10 подвергается лечению, выбранный путь введения, действующее вводимое соединение, возраст, вес и ответную реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента, и другие факторы.

20 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут вводиться различными путями, включая пероральный, ректальный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный и интраназальный. Композиции для перорального введения могут находиться в виде партий жидких растворов или суспензий, или партий порошков. Однако, в большинстве случаев, композиции находятся в виде единичных дозированных форм для облегчения точного дозирования. Термин “единичные дозированные формы” относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее установленное количество вещества, рассчитанное для получения желательного терапевтического действия с подходящим фармацевтическим наполнителем. Обычно единичные дозированные формы включают 25 предварительно заполненные, предварительно измеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюль, таблеток, капсул или подобных в случае твердых композиций. В таких композициях, замещенное производное метиленамида в соответствии с изобретением обычно является неосновным компонентом (от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% по весу или 30 предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 40% по весу), а остальное составляют различные наполнители или носители и технологические добавки, полезные для приготовления желательной дозированной формы.

Жидкие формы, подходящие для перорального введения, могут включать подходящий водный или неводный наполнитель с буферами, суспендирующими и диспергирующими средствами, красителями, ароматизаторами и подобными. 5
Твердые формы могут включать, например, любые из следующих компонентов или соединения сходной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал 10 или лактоза, дезинтегрирующее средство, такое как альгиновая кислота, примогель, или кукурузный крахмал; замасливатель, такой как стеарат магния; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. 15

Композиции для инъекций обычно приготовлены на основе стерильного физиологического раствора для инъекций или фосфатно-солевого буферного раствора или других носителей, подходящих для инъекций, которые известны в 20 данной области техники. Как было указано выше, спиро-производные формулы (I) в таких композициях обычно являются неосновным компонентом, часто 25 содержатся в интервале от 0,05 до 10% по весу, а остальное приходится на носитель для инъекций и подобные.

Вышеописанные компоненты для перорального введения или композиции для 30 инъекций часто являются типичными. Дополнительные вещества, а также методики приготовления и др. описаны в 5-ой части *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20-ое изд., 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 35 которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

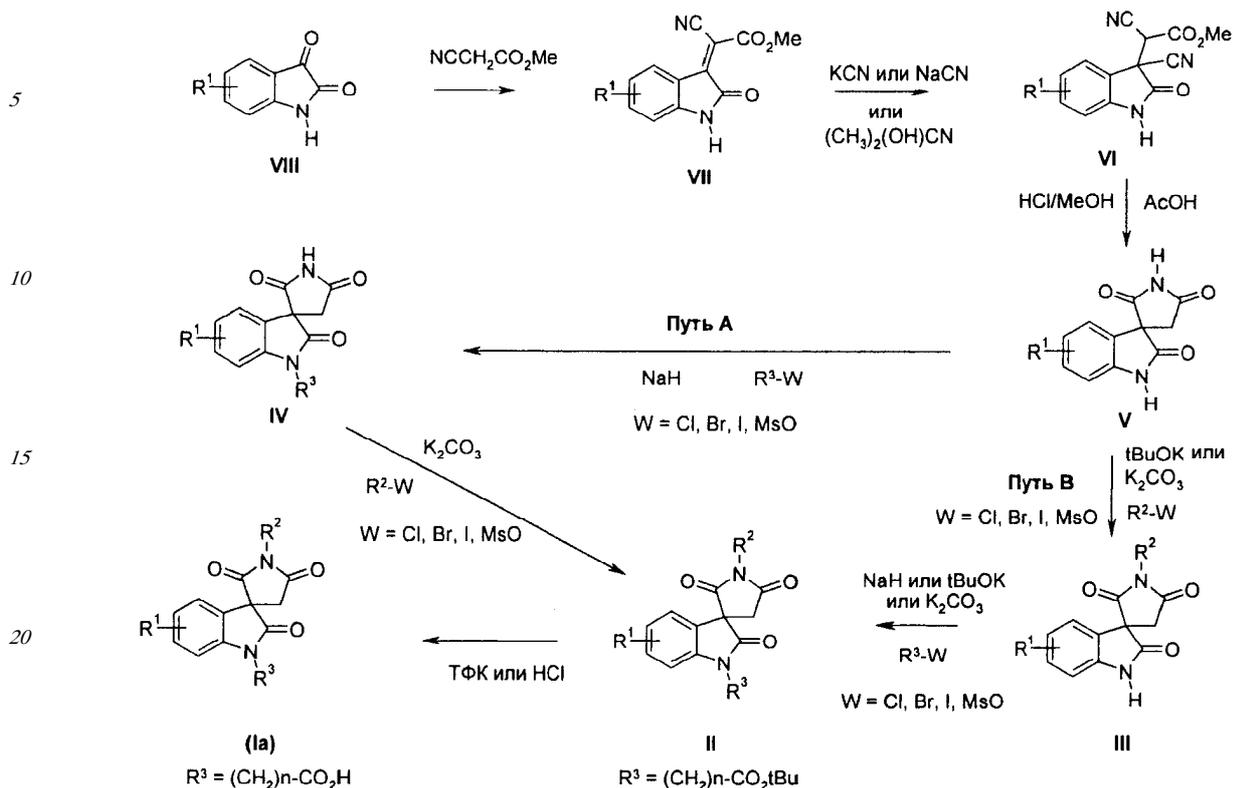
Соединения согласно настоящему изобретению также могут вводиться в формах с замедленным высвобождением или с помощью систем доставки лекарственных 40 средств с замедленным высвобождением. Описание типичные вещества для замедленного высвобождения также можно найти в материалах, приведенных в *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

В шестом варианте осуществления, изобретение обеспечивает способ синтеза соединения в соответствии с формулами (I) или (I') или его подформулами (Ia, 45 Ib, Ic, Id). В предпочтительном варианте осуществления спиро производное выбирают из формул (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) или (Id-2). 50

Спиро-производные, описанные в качестве примеров в настоящем изобретении, могут быть получены из легко доступных исходных веществ с помощью описанных ниже общих способов и процедур. Следует принять во внимание, что
5 представлены типичные или предпочтительные условия экспериментов (то есть температура реакции, время, моли реагентов, растворители и т.д.), также можно использовать другие экспериментальные условия, если специально не указано
10 иначе. Оптимальные условия реакции могут отличаться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области, используя обычные методики
15 оптимизации.

Общие подходы синтеза для получения соединений формулы (Ia) приведены на Схемах 1a-1c. В этом отношении, спиро-индолиноновые производные согласно
20 общей формуле Ia, где заместители R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше, могут быть получены за 6 химических стадий, из заказного или коммерчески доступного изатина VIII согласно в этом случае двум различным
25 протоколам синтеза, обозначенным как пути А и В, или из заказного или коммерчески доступного оксоиндола XIX, как показано на схемах 1a - 1c и 2 - 6 в настоящем изобретении далее.

Схема 1а



30

35

40

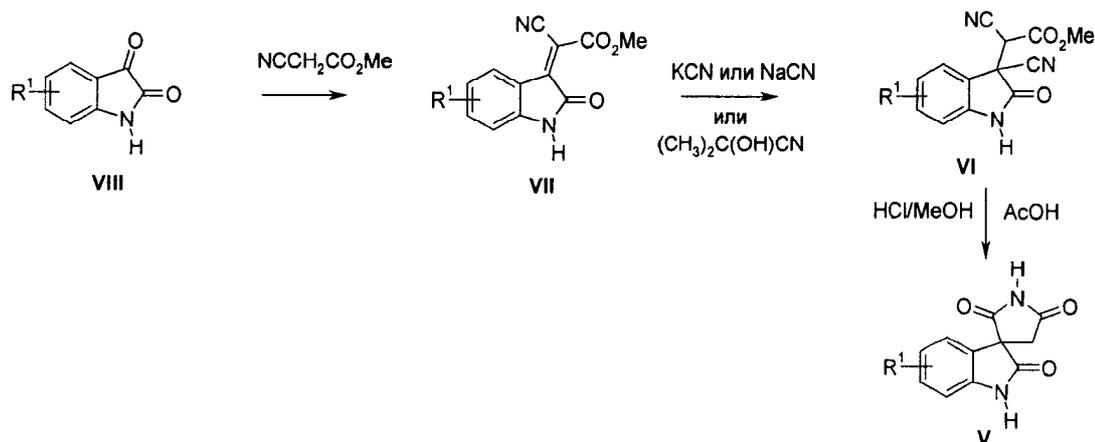
45

50

Согласно первому подходу, производное изатина VIII, где R¹ имеет значение, указанное выше, подвергают реакции с метилцианоацетатом для осуществления реакции Knoevenagel, в присутствии подходящего основания (например, пиперидина) и в условиях дефлегмации, получая соответствующие производные индолинона VII. Промежуточные соединения VI получали после обработки производных индолинона VII с подходящим цианидом, например, цианидом калия, цианидом натрия или ацетонцианогидрином при комнатной температуре в течение ночи или в условиях дефлегмации в течение более короткого промежутка времени в метаноле в качестве растворителя. Обе стадии равным образом могут быть осуществлены последовательно или объединены в способ в одном сосуде. Производные спироиндолинона V выделяли после циклизации промежуточных соединений VI в кислотных условиях, предпочтительно в смеси хлористого водорода и метанола. Эту реакцию можно осуществлять в растворителях, таких как метанол, этанол или изопропанол при комнатной температуре в течение периода времени, зависящего от реакционной способности соединений VI, и также существует необходимость в обычном

термическом методе нагревания, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области, как показано на Схеме 2, ниже:

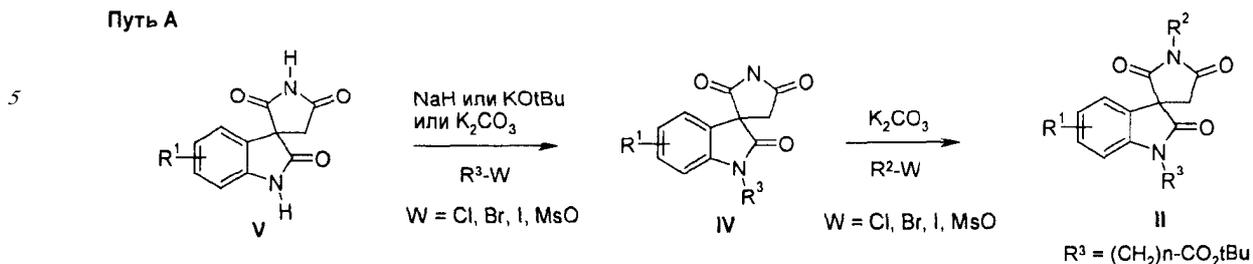
Схема 2



Производные спироиндолинона II получали с помощью двух различных способов. Первый способ включает путь А, как показано на Схеме 3, используя в качестве исходных веществ производные спироиндолинона V, соединения спироиндолинона II выделяли после осуществления последовательных алкилирований. Алкилирование осуществляется на атоме азота индолинонового кольца сначала с помощью подходящего основания, например, гидрида натрия в ДМФА в присутствии подходящего алкилирующего средства, такого как алкил-хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R³ имеет значение, указанное выше, позволяя получить промежуточные спиро индолиноновые соединения IV. На следующей стадии, промежуточные спироиндолиноны IV обрабатывали алкилирующим средством, таким как алкил-хлориды, -бромиды, -йодиды или -мезилаты, где R² имеет значение, указанное выше, в присутствии подходящего основания, например, карбоната калия в качестве основания в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде, при комнатной температуре, с помощью обычного термического метода или используя микроволновую технологию. После осуществления этого 2-х стадийного процесса производные спироиндолинона II выделяли, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области, как показано на Схеме 3, ниже.

Схема 3

Путь А



15

Второй способ включает путь В, как показано на Схеме 4, используя в качестве

исходных веществ производные спироиндолинона V, соединения

20

спироиндолинона II выделяли после осуществления последовательных

алкилирований. Алкилирование происходит только на атоме азота

сукцинимидного кольца сначала с помощью подходящего основания,

предпочтительно карбонат калия в ДМФА в присутствии алкилирующих

25

средств, таких как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R^2

имеет значение, указанное выше, позволяя получить промежуточные

спироиндолиноновые соединения III. На следующей стадии, промежуточные

30

спироиндолиноны III, могут быть обработаны различными нуклеофилами,

например, алкил- хлоридами, -бромидами, -йодидами или мезилатами в

присутствии основания, такого как карбонат калия, *трет*-бутилат калия или

35

гидрид натрия, в растворителях, таких как безводный N,N-диметилформамид

или тетрагидрофуран, предпочтительно при комнатной температуре. После

осуществления этой 2-х стадийной методики производные спироиндолинона II

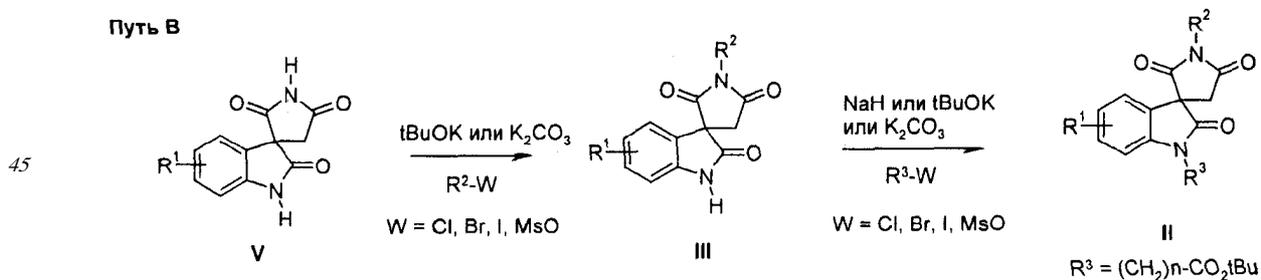
выделяли, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в

данной области, как показано на Схеме 4, ниже. Обе стадии равным образом

можно осуществлять в виде реакции в одном сосуде.

Схема 4

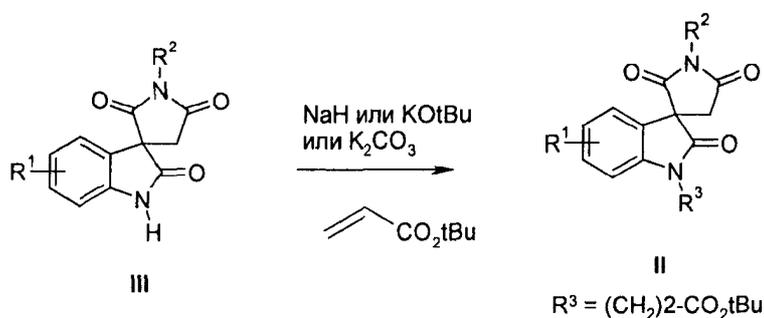
Путь В



Один дополнительный аспект, относящийся к пути В, включает получение производных спироиндолинона II с помощью *трет*-бутил акрилата в качестве алкилирующего средства. На этой специфической стадии, промежуточные спироиндолиноны III могут быть обработаны *трет*-бутил акрилатом в присутствии подходящих оснований, например, гидрида натрия, *трет*-бутилата калия или карбоната калия, в безводных растворителях, таких как тетрагидрофуран или ДМФА при комнатной температуре, позволяя выделить производные спироиндолинона II после осуществления методик флэш-хроматографической очистки, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области, как показано на Схеме 5, ниже.

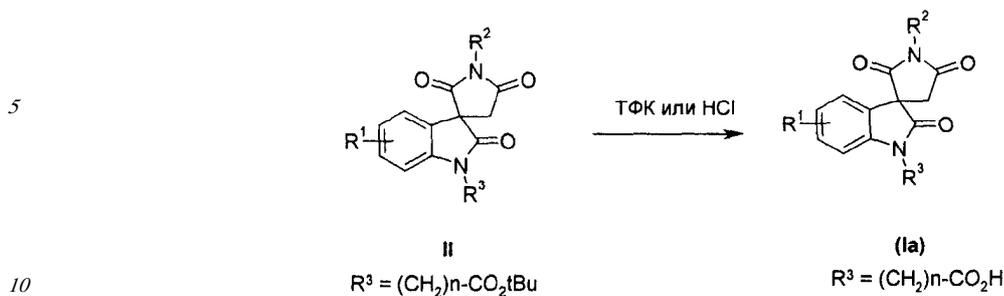
Схема 5

Путь В



На завершающей стадии, как показано на Схеме 6, производные спироиндолинона формулы Ia могут быть обработаны различными кислотами, например, трифторуксусной кислотой или хлористым водородом, для снятия защиты с производных *трет*-бутилового эфира II и получения ожидаемых производных спироиндолинона Ia. Эта реакция может быть осуществлена при различных температурах и в различных растворителях, например, дихлорметане, диоксане или тетрагидрофуране, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области.

Схема 6



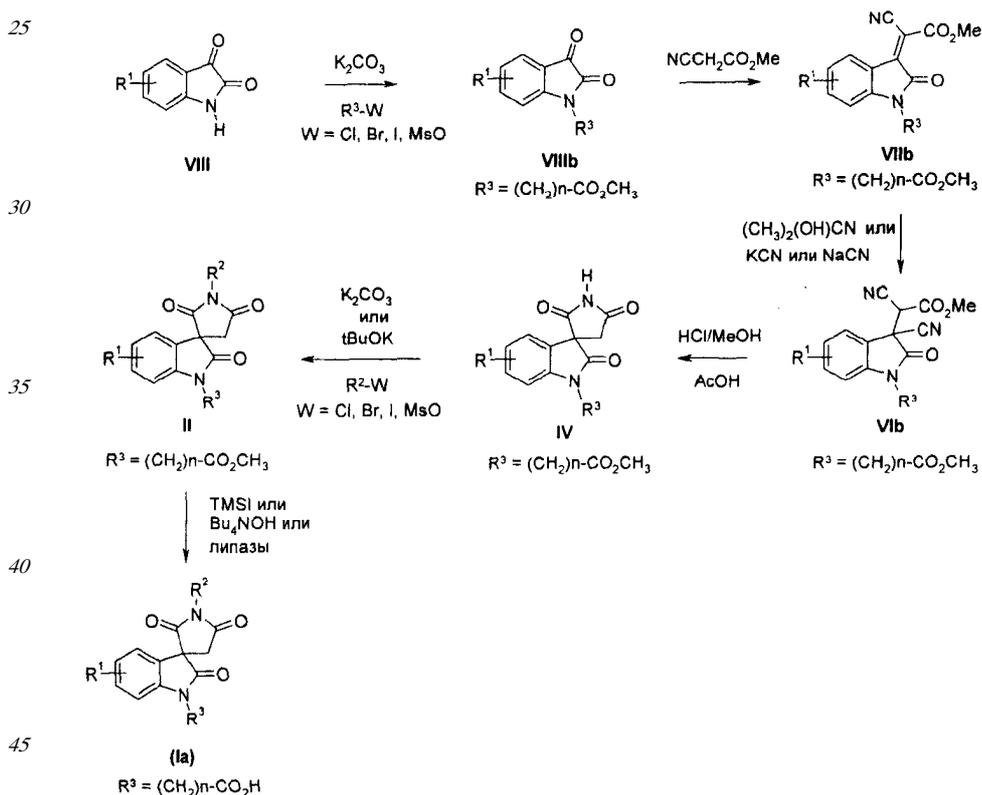
15

Второй общий подход для получения соединений формулы (Ia) приведен на Схеме 1b. Как показано на схеме, производные спироиндолинона в соответствии с общей формулой Ia, где заместители R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше, равным образом могут быть получены при осуществлении 6-ти химических стадий, из заказного или коммерчески доступного изатина VIII

20

путем осуществления протоколов синтеза, приведенных на схеме 1b в настоящем описании ниже.

Схема 1b



45

В более специфическом способе, производные изатина VIII, где R^1 имеет значение, указанное выше, алкилируют с помощью подходящего основания,

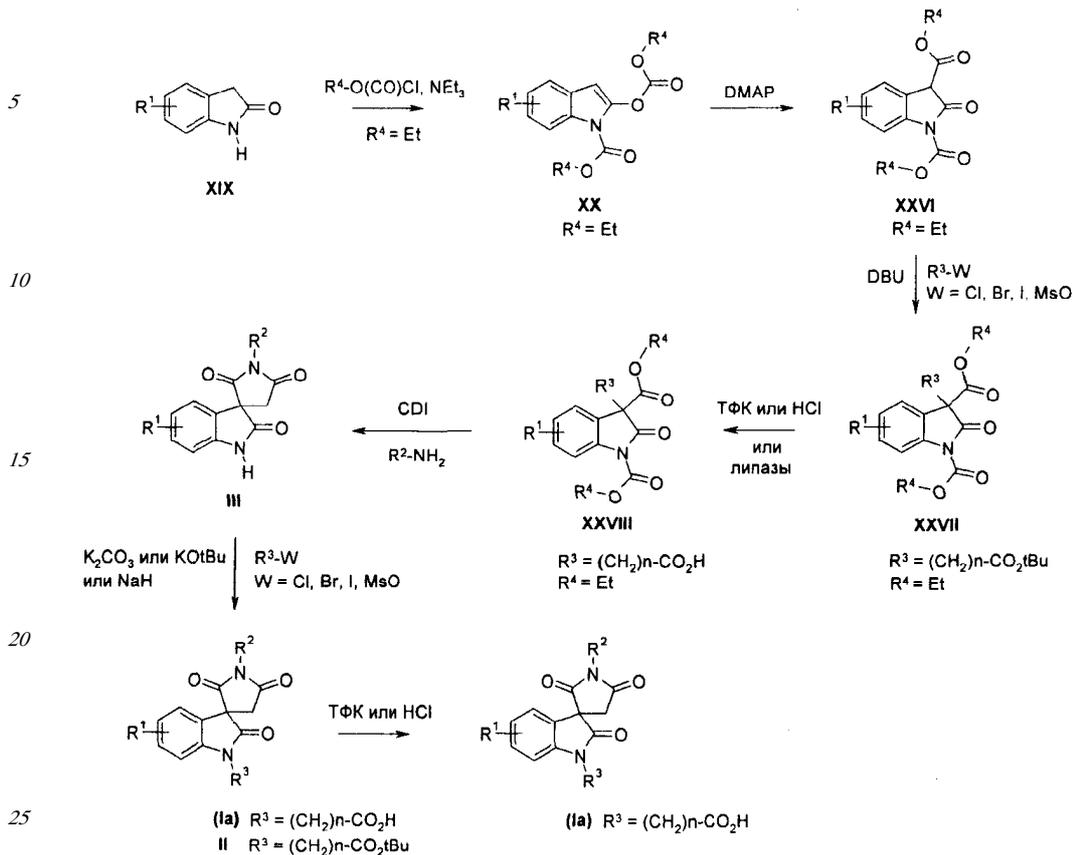
50

предпочтительно карбонат калия в ДМФА в присутствии подходящих алкилирующих средств, таких как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R^3 имеет значение, указанное выше, получая соответствующие производные изатина VIIIb. Соединения индолинона VIIIb получали после осуществления конденсации Knoevenagel с метилцианоацетатом в присутствии подходящего основания (например, пиперидина) в условиях дефлегмации. Промежуточные производные VIb выделяли после обработки соединений индолинона VIIIb предпочтительно с ацетонцианогидрином в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия в растворителях, таких как тетрагидрофуран или метанол, с помощью обычных термических методов. Равным образом можно использовать неорганические цианиды, такие как цианид калия или натрия, в условиях дефлегмации в метаноле в качестве растворителя. Производные спироиндолинона IV получали после циклизации промежуточных производных VIb в кислотных условиях, предпочтительно в смеси хлористого водорода и метанола, применяя обычные термические методы, хорошо известные специалисту в данной области техники. Алкилирование производных спироиндолинона IV можно осуществить с помощью подходящего основания, например, карбоната калия или *трет*-бутилата калия, в ДМФА в присутствии подходящего алкилирующего средства, такого как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R^2 имеет значение, указанное выше, позволяя выделить промежуточные спироиндолиноновые соединения II.

На завершающей стадии, как показано на Схеме 1b, производные спироиндолинона формулы (Ia), могут быть получены после обработки сложноэфирных алкильных производных II с любыми кислотами Льюиса, такими как триметилсилил йодид, основаниями, например, гидроксидом тетрабутиламмония или в ферментативных условиях, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Третий общий подход для получения соединений формулы (Ia) приведен на Схеме 1c. Как показано на схеме, производные спиро-индолинона в соответствии с общей формулой Ia, где заместители R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше, равным образом могут быть получены при осуществлении 6-ти – 7-ми химических стадий, из заказного или коммерчески доступного оксоиндола XIX, как показано на схеме 1c в настоящем описании ниже.

Схема 1с



В более специфическом способе, производные оксоиндола XIX, где R¹ имеет значение, указанное выше, подвергают реакции с этил хлорформиатом в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, получая соответствующие производные XX. Дальнейшая обработка с DMAP в ДМФА позволяет осуществить перегруппировку карбоната с получением соответствующих производных XXVI. Алкилирование в 3-м положении производных XXVI осуществляли с помощью подходящего основания, предпочтительно DBU в N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, в присутствии подходящих алкилирующих средств, таких как алкил-хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R³ имеет значение, указанное выше, получая дважды алкилированные производные индолинона XXVII при комнатной температуре или в условиях дефлегмации. Обработка различными кислотами, например, трифторуксусной кислотой или хлористым водородом, позволяет снять защиту с производных *трет*-бутилового эфира XXVII для выделения соответствующих промежуточных карбоновых кислот XXVIII. Эта реакция может быть осуществлена при различных температурах и в различных

растворителях, например, дихлорметане, диоксане или тетрагидрофуране, в стандартных условиях, хорошо известных специалисту в данной области техники. Альтернативно, снятие защиты можно осуществить с помощью липаз, что хорошо известно специалисту в данной области техники. Образование спироиндолиноновой системы III осуществляли путем реакции карбоновых кислот XXVIII с 1,1'-карбонилдиимидазолом в тетрагидрофуране в присутствии подходящих первичных алкиламинов, где R² имеет значение, указанное выше, при комнатной температуре или в условиях дефлегмации. На следующей стадии, промежуточные спироиндолиноны III, могут быть обработаны различными нуклеофилами, например, алкил-хлоридами, -бромидами, -йодидами или мезилатами, где R³ имеет значение, указанное выше, в присутствии основания, такого как карбонат калия, *трет*-бутилат калия или гидрид натрия, в растворителях, таких как безводный N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран, предпочтительно при комнатной температуре, с помощью обычного термического метода или используя микроволновую технологию, получая производные спироиндолинона Ia или II. На завершающей стадии, как показано на Схеме 1с, производные *трет*-бутилового эфира II могут быть обработаны различными кислотами, такими как трифторацетат или хлористый водород для снятия защиты и, получая ожидаемые производные спироиндолинона Ia. Эту реакцию можно осуществлять при различных температурах и в различных растворителях, например, дихлорметане, диоксане или тетрагидрофуране, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области.

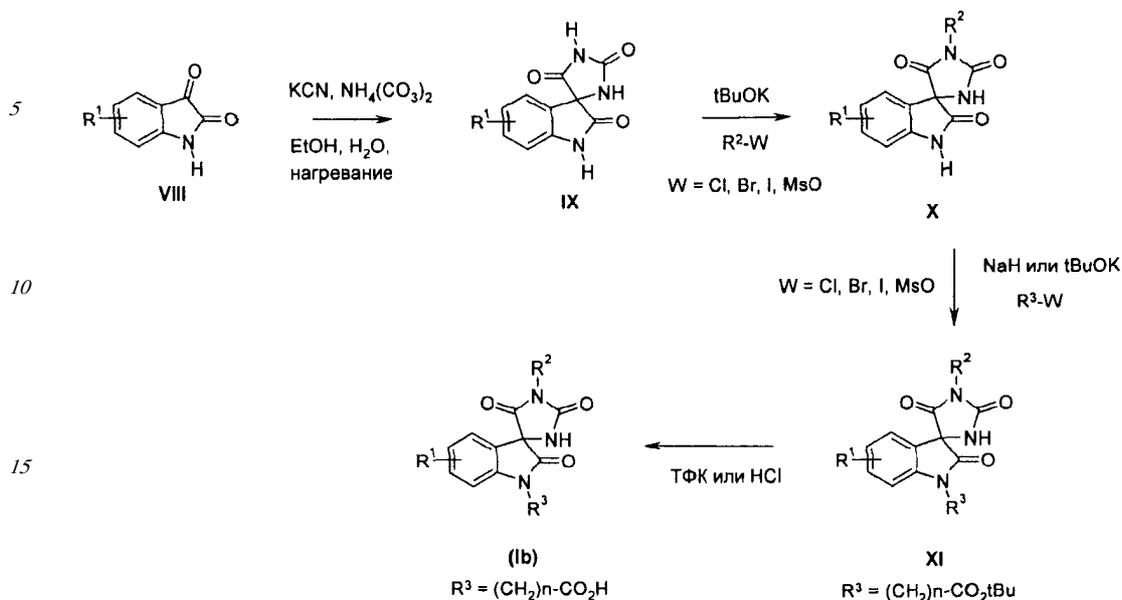
Некоторые другие общие подходы синтеза для получения соединений формулы (Ib) приведены на схемах 7a и 7b. Как показано на схемах, производные спироиндолинона в соответствии с общей формулой Ib, где заместители R¹, R² и R³ имеют значения, определенные выше, могут быть получены при осуществлении 4-химических стадий, из заказного или коммерчески доступного изатина VIII путем осуществления протоколов синтеза, приведенных на схемах 7a и 7b в настоящем описании ниже.

В более специфическом способе, производные изатина VIII, где R¹ имеет значение, указанное выше, подвергают реакции с карбонатом аммония и цианидом калия для осуществления образования производных гидантоина IX, в

5 присутствии этанола/воды в качестве растворителей. Соединения
спироиндолинона XI выделяли после осуществления последовательных
алкилирований. Селективное алкилирование в этом случае возможно благодаря
10 более высокой кислотности NH имидного типа по сравнению с любым амидом, с
помощью подходящего основания, такого как *трет*-бутилат калия или карбонат
калия, в ДМФА в присутствии алкилирующих средств, таких как алкил-
15 хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R² имеет значение, указанное
выше, позволяя получить промежуточные спироиндолиноновые соединения X.
На следующей стадии, промежуточные спироиндолиноны X, могут быть
20 обработаны различными электрофилами, например, алкил- хлоридами, -
бромидами, -йодидами или мезилатами в присутствии основания, такого как
трет-бутилат калия, карбонат калия или гидрид натрия, в растворителях, таких
как безводный N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран, при комнатной
25 температуре, с помощью обычного термического метода или используя
микроволновую технологию. После осуществления этого 2-х стадийного
процесса производные спироиндолинона XI выделяли, используя стандартные
30 условия, хорошо известные специалисту в данной области, как показано на
Схеме 7а, ниже.

На завершающей стадии, как показано на Схеме 7а, производные
35 спироиндолинона формулы Ib, могут быть обработаны различными кислотами,
например, трифторуксусной кислотой или хлористым водородом, для снятия
защиты с производных *трет*-бутилового эфира XI, и, получая ожидаемые
40 производные спироиндолинона Ib. Эта реакция может быть осуществлена при
различных температурах и в различных растворителях, например дихлорметане,
диоксане или тетрагидрофуране, используя стандартные условия, хорошо
известные специалисту в данной области.

Схема 7а



25

30

35

40

Альтернативно, производные изатина VIII, где R¹ имеет значение, указанное выше, алкилируют с помощью подходящего основания, предпочтительно карбоната калия в ДМФА в присутствии подходящих алкилирующих средств, таких как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R³ имеет значение, указанное выше, получая соответствующие производные изатина VIIIb. Затем производные изатина VIIIb подвергают реакции с карбонатом аммония и цианидом калия для осуществления образования производных гидантоина IXb, в присутствии этанола/воды в качестве растворителей.

Соединения спироиндолинона XI выделяли после алкилирования с помощью подходящего основания, предпочтительно карбоната калия в ДМФА в присутствии алкилирующих средств, таких как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R² имеет значения, указанные выше.

45

50

На завершающей стадии, как показано на Схеме 7b, производные спироиндолинона формулы Ib могут быть обработаны различными кислотами, например, трифторуксусной кислотой или хлористым водородом, для снятия защиты с производных *трет*-бутилового эфира XI и получения ожидаемых производных спироиндолинона Ib. Эта реакция может быть осуществлена при различных температурах и в различных растворителях, например, дихлорметане,

диоксане или тетрагидрофуране, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области.

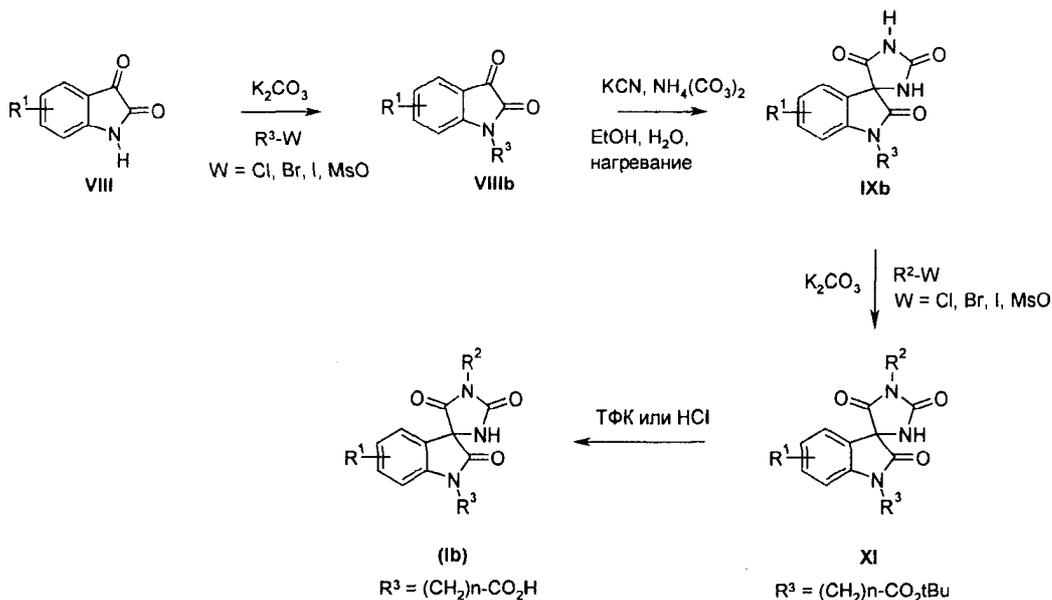
Схема 7b

5

10

15

20



25

Другой общий подход синтеза для получения соединений формулы (Ic) приведен на Схеме 8. Как показано на схеме, производные спиро-индолинона в соответствии с общей формулой Ic, где заместители R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше, могут быть получены при осуществлении 8-ми химических стадий, из заказных производных VII (Схема 1, 2) с помощью протоколов синтеза, приведенных на схемах 8 в настоящем описании ниже.

30

35

В более специфическом способе, производные VII, где R^1 имеет значение, указанное выше, подвергают реакции с нитрометаном, в присутствии пиперидина в качестве основания, получая соответствующие производные XII.

40

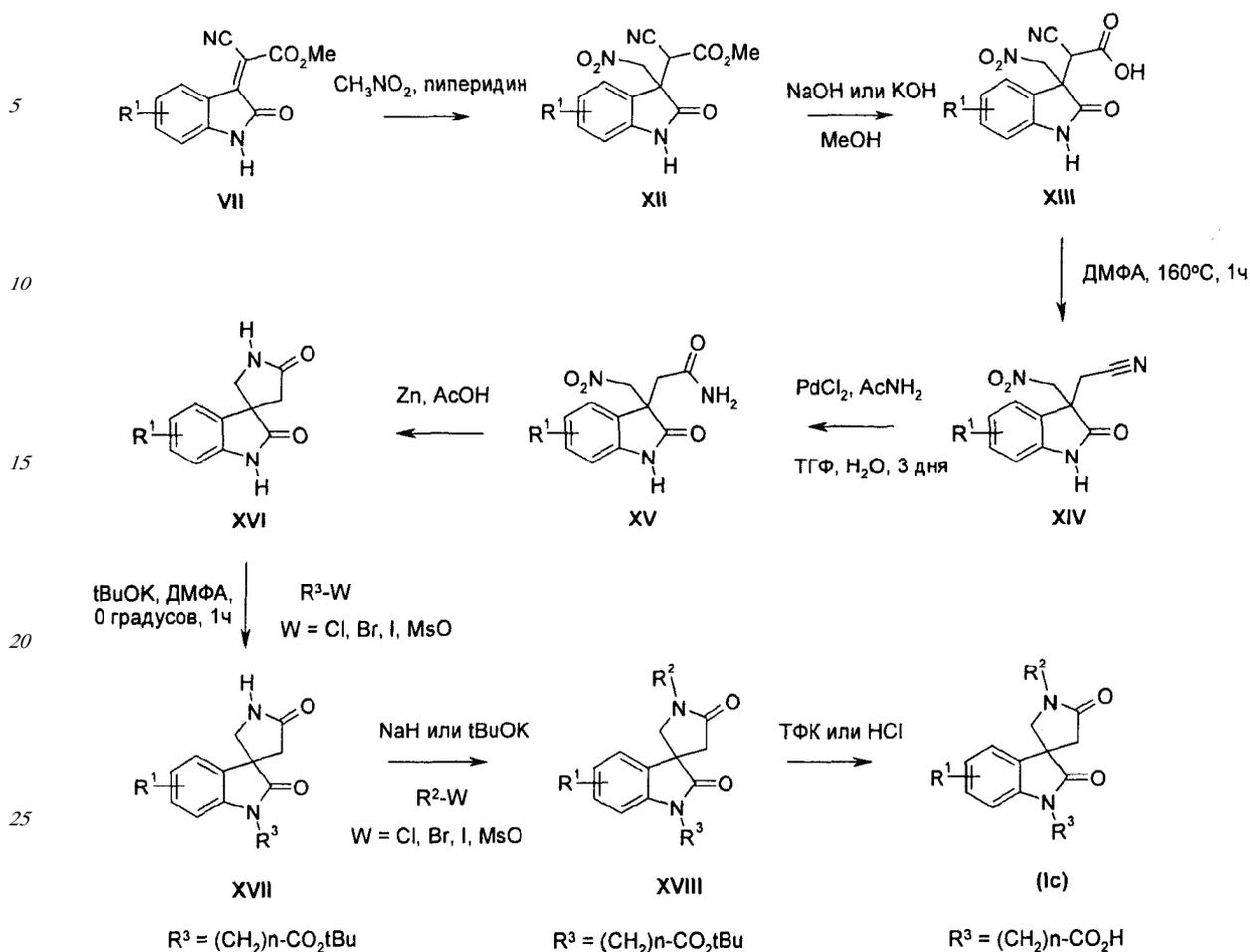
Соединения спироиндолинона XIV выделяли после осуществления двух последовательных стадий процесса. Гидролиз сложноэфирных производных XII с гидроксидом натрия или калия в метаноле приводит к получению промежуточного соединения синтеза XIII, которое затем декарбоксилируют путем нагревания при 160 градусах в растворителях с высокой точкой кипения, таких как диметилформамид. Производные XIV выделяли после осуществления осаждения и промывания, как описано в экспериментальном разделе. При дальнейшей обработке производных XIV с дихлоридом палладия с большим

50

избытком ацетамида в смеси растворителей тетрагидрофуран-вода получали соответствующие производные первичных амидов XV. Образование пирролидинонового кольца осуществляли путем взаимодействия производных первичных амидов XV с цинком в уксусной кислоте, что приводило к восстановлению нитро-части до первичного амина с последующей самопроизвольной циклизацией, с получением трициклических производных XVI. Соединения спироиндолинона XVIII выделяли после осуществления последовательных алкилирований. Алкилирование происходит на атоме азота индолинонового кольца сначала с помощью подходящего основания, например, *трет*-бутилата калия в ДМФА в присутствии подходящего алкилирующего средства, такого как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R³ имеет значение, указанное выше, позволяя получить соответствующие промежуточные спиро индолиноновые соединения XVII. На следующей стадии, промежуточные спироиндолиноны XVII обрабатывали алкилирующим средством, таким как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R² имеет значение, указанное выше, в присутствии подходящего основания, например, гидрида натрия или *трет*-бутилата калия в качестве основания в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, при комнатной температуре, с помощью обычного термического метода или используя микроволновую технологию. После осуществления этого 2-х стадийного процесса производные спироиндолинона XVIII выделяли, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области, как показано на Схеме 8, ниже.

На завершающей стадии, как показано на Схеме 8, производные спироиндолинона формулы Ic, могут быть обработаны различными кислотами, например, трифторуксусной кислотой или хлористым водородом, для снятия защиты с производных *трет*-бутилового эфира XVIII, и, получая ожидаемые производные спироиндолинона Ic. Эта реакция может быть осуществлена при различных температурах и в различных растворителях, например дихлорметане, диоксане или тетрагидрофуране, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области.

Схема 8



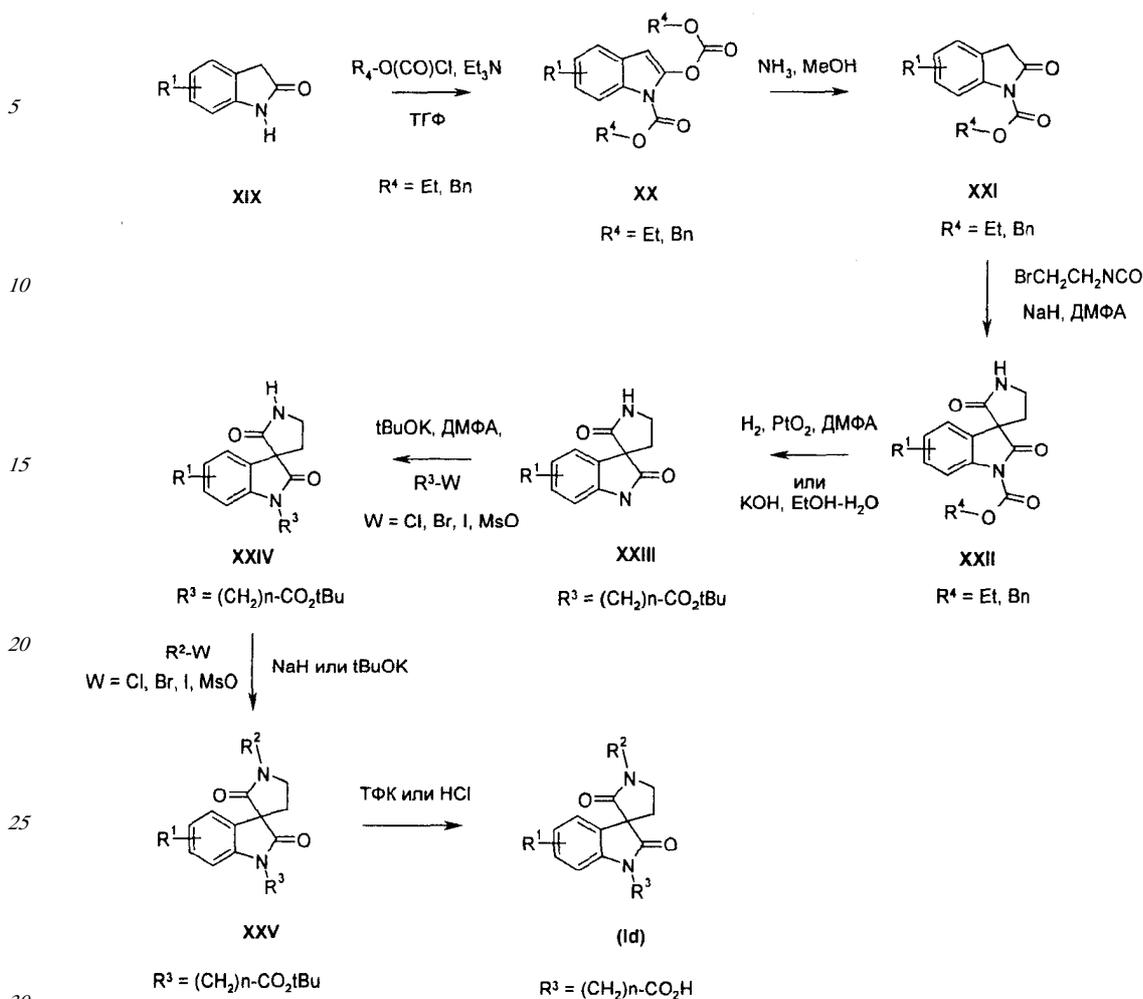
Другой общий подход синтеза для получения соединений формулы (Id) приведен на Схеме 9. Как показано на схеме, производные спиро-индолинона в соответствии с общей формулой Id, где заместители R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше, могут быть получены при осуществлении 7-ми химических стадий, из коммерчески доступных производных 2-оксиндола XIX, с помощью протоколов синтеза, приведенных на схемах 9 в настоящем описании ниже.

В более специфическом способе, производные XIX, где R^1 имеет значение, указанное выше, подвергаются реакции с этил или бензил хлорформиатом, в присутствии триэтиламина в качестве основания, получая соответствующие производные XX. Дальнейшая обработка с аммиаком в метаноле позволяет снять защиту с карбоната, получая соответствующие производные XXI. Образование пирролидинонового кольца осуществляли путем реакции производных XXI с 2-бромэтил изоцианатом, в присутствии гидрида натрия, в диметилформамиде, получая трициклические производные XXII. Расщепление карбаматной

защитной группы осуществляли с оксидом платины в диметилформамиде под давлением водорода или с гидроксидом калия в этаноле-воде, в случае бензилкарбамата или этилкарбамата соответственно. При осуществлении этих методик выделяли производные XIII. Соединения спироиндолинона XXV выделяли после осуществления последовательных алкилирований. Алкилирование occurs на атоме азота индолинонового кольца сначала с помощью подходящего основания, например, *трет*-бутилата калия в ДМФА в присутствии подходящего алкилирующего средства, такого как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R³ имеет значение, указанное выше, позволяя получить соответствующие промежуточные спиро индолиноновые соединения XXIV. На следующей стадии, промежуточные спироиндолиноны XXIV обрабатывали алкилирующим средством, таким как алкил- хлориды, -бромиды, -йодиды или мезилаты, где R² имеет значение, указанное выше, в присутствии подходящего основания, например, гидрида натрия или *трет*-бутилата калия в качестве основания в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, предпочтительно при комнатной температуре. После осуществления этого 2-х стадийного процесса производные спироиндолинона XXV выделяли, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области, как показано на Схеме 9, ниже.

На завершающей стадии, как показано на Схеме 9, производные спироиндолинона формулы Id, могут быть обработаны различными кислотами, например, трифторуксусной кислотой или хлористым водородом, для снятия защиты с производных *трет*-бутилового эфира XXV, и, получая ожидаемые производные спироиндолинона Id. Эта реакция может быть осуществлена при различных температурах и в различных растворителях, например дихлорметане, диоксане или тетрагидрофуране, используя стандартные условия, хорошо известные специалисту в данной области.

Схема 9



Следующие сокращения относятся к используемым ниже сокращениям:

35 мин (минута), ч (час), г (грамм), МГц (Мегагерц), мл (миллилитр), ммоль (миллимоль), mM (моллимолярный), КТ (комнатная температура), AcNH₂ (ацетамид), AcOH (уксусная кислота), АТФ (аденозинтрифосфат), BSA (бычий сывороточный альбумин), Bu₄NOH (гидроксид тетрабутиламмония), CDI (1,1'-карбонилдиимдазол), DBU (1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен), ДХМ (дихлорметан), DIPEA (ди-изопропил этиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), ДМСО (диметилсульфоксид), ДМФА (N,N-диметилформаид), CH₃NO₂ (нитрометан), CsCO₃ (карбонат цезия), сHex (циклогексаны), Et₃N (триэтиламин), EtOAc (этилацетат), EtOH (этанол), HCl (соляная кислота), K₂CO₃ (карбонат калия), NaI (йодид натрия), KCN, (цианид калия), MeOH (метанол), MgSO₄ (сульфат магния), NH₃ (аммиак), NaH (гидрид натрия), NaHCO₃ (бикарбонат натрия), NH₄Cl (хлорид аммония), NH₄(CO₃)₂

40

45

50

(карбонат аммония), ТЕА (триэтиламин), ТФК (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран), tBuOK (*трет*-бутилат калия), PdCl₂ (дихлорид палладия), PetEther (петролейный простой эфир), PtO₂ (оксид платины), ТВМЕ (*трет*-бутил метиловый эфир), TMSI (триметилсилил йодид), Zn (цинковый порошок), кт (комнатная температура). ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ФС (флэш-хроматография на силикагеле), МС (масс-спектрометрия), ЯМР (ядерный магнитный резонанс), PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), SPA (анализ сцинтилляционной близости), ТСХ (тонкослойная хроматография), УФ (ультрафиолет).

Если вышеописанная совокупность общих методов синтеза не применима для получения соединений в соответствии с формулой (I) и/или необходимых промежуточных соединений для синтеза соединений формулы (I), то должны использоваться подходящие способы получения, известные специалисту в данной области техники. В целом, пути синтеза для любого отдельного соединения формулы (I) будет зависеть от конкретных заместителей на каждой молекуле и от легкой доступности необходимых промежуточных соединений; таких факторы также следует принять во внимание среднему специалисту в данной области техники. Для всех способов защиты и снятия защиты, см. Philip J. Kocienski, в "*Protecting Groups*", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 и, Theodora W. Greene и Peter G. M. Wuts в "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Wiley Interscience, 3-ье издание 1999.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в сочетании с молекулами растворителя путем кристаллизации из испарения соответствующего растворителя. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы (I), которые содержат щелочной центр, могут быть получены обычным способом. Например, раствор свободного основания можно обрабатывать подходящей кислотой, или неразбавленной или в подходящем растворе, и полученную соль выделяют или путем фильтрации или путем упаривания в вакууме растворителя реакции. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания быть получены аналогичным способом путем обработки раствора соединения формулы (I) подходящим основанием. Оба типа солей могут образовываться или взаимопревращаться с помощью техник ионообменных смол.

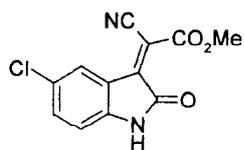
Ниже настоящее изобретение иллюстрируется с помощью некоторых примеров, которые не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

5 Экспериментальная часть

Данные ВЭЖХ, ЯМР и МС, приведенные в нижеописанных примерах, получали следующим образом: ВЭЖХ: колонка Waters Symmetry C8 50 x 4,6 мм, Условия: MeCN/H₂O, от 5 до 100% (8 мин), макс. диаграмма 230-400 нм; масс-спектр: PE-SCIEX API 150 EX (APCI и ESI), спектр ЖХ/МС: Waters ZMD (ES); ¹H-ЯМР: Bruker DPX-300 МГц. Хиральную аналитическую ВЭЖХ осуществляли с помощью колонки Chiralpak AD-H 250 x 4,6 мм, подвижная фаза этанол/муравьиная кислота 100:1.

Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли с помощью ВЭЖХ системы Waters Prep LC 4000, оборудованной колонкой Prep Nova-Pak[®]HR C18₆мкм 60Å, 40x30 мм (вплоть до 100 мг) или с XTerra[®] Prep MC C8, 10 мкм, 50x300 мм (вплоть до 1 г). Все очистки осуществляли с градиентом MeCN/H₂O 0,09% ТФК. Полупрепаративную ВЭЖХ с обращенной фазой с системой Biotage Parallelex Flex, оборудованной колонками Supelcosil[™] ABZ+Plus (25 см x 21,2 мм, 12 мкм); УФ-определение при 254 нм и 220 нм; поток 20 мл/мин (вплоть до 50 мг). ТСХ-анализ осуществляли на планшетах Merck Precoated 60 F₂₅₄. Очистку осуществляли путем флэш-хроматографии на подложке SiO₂, используя смеси циклогексан/EtOAc или ДХМ/MeOH в качестве элюентов.

Промежуточное соединение 1: метил (2Z)-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)(циано)ацетат (подтв. Схемы 1, 2, соединение VII)

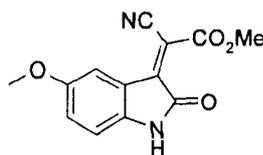


Перемешиваемую смесь 5-хлор-1H-индол-2,3-диона, исходное вещество VIII, (90,8 г, 0,5 моль) и метил цианоацетата (44,1 мл, 0,5 моль) в метаноле (1000 мл) обрабатывали пиперидином (2 мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 5 часов, затем оставляли в течение ночи при температуре окружающей среды. Неочищенный метиловый эфир (5-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-цианоуксусной кислоты удаляли путем фильтрации, промывали холодным метанолом (2x150 мл) и высушивали в

вакууме, получая 117,6 г (90%) темно-пурпурного твердого вещества. Оно представляет собой 6,5:1 смесь геометрических изомеров, которая является достаточно чистой согласно ^1H ЯМР для последующей реакции.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 4,12 и 4,18 (2s, 3H), 7,14 и 7,17 (2d, 1H), 7,65 и 7,75 (2m, 1H), 8,00 и 8,48 (2s, 1H), 11,35 и 11,45 (2br s, 1H). МС(ESI⁻): 261.

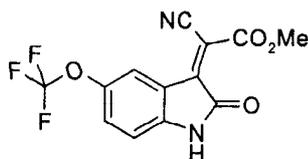
Промежуточное соединение 2: метил (2Z)-циано(5-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетат; (подтв. Схемы 1, 2, соединение VII)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 1, используя в качестве исходного вещества 5-метокси-1H-индол-2,3-дион и метил цианоацетат, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде темно-пурпурного твердого вещества с выходом 88%. Оно представляет собой 4,5:1 смесь геометрических изомеров (чистота 99 % согласно ВЭЖХ).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,76 и 3,80 (2s, 3H), 3,92 и 4,00 (2s, 3H), 6,82 и 6,88 (2d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,40 и 7,78 (2s, 1H), 10,90 (br s, 1H). МС(ESI⁺): 259; МС(ESI⁻): 257.

Промежуточное соединение 3: метил (2Z)-циано[2-оксо-5-(трифторметокси)-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден]ацетат, (подтв. Схемы 1, 2, соединение VII)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 1, используя в качестве исходного вещества 5-(трифторметокси)-изатин и метил цианоацетат, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде темно-пурпурного твердого вещества с выходом 77%. Оно представляет собой 7,5:1 смесь геометрических изомеров.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,75 и 3,80 (2s, 3H), 6,82 и 6,88 (2d, 1H), 7,28 и 7,38 (2d, 1H), 7,58 и 8,12 (2s, 1H), 11,04 и 11,15 (2br s, 1H).

Промежуточное соединение 4: метил (2Z)-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)(циано)-ацетат, (подтв. Схемы 1, 2, соединение VII)



10 Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 1, используя в качестве исходного вещества 6-хлор изатин и метил цианоацетат, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде темно-коричневого твердого вещества с выходом 84%. Оно представляет собой 5,5:1

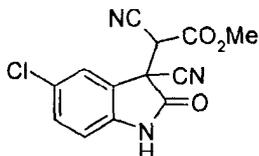
15 смесь геометрических изомеров (чистота 98 % согласно ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,76 и 3,82 (2s, 3H), 6,78 и 6,85 (2s, 1H), 7,00 и 7,10 (2d, 1H), 7,72 и 8,08 (2d, 1H), 11,00 и 11,14 (2br s, 1H). МС(ESI⁺): 263; МС(ESI⁻): 261.

20

Промежуточное соединение 5: Метилый эфир (5-хлор-3-циано-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-и)-цианоуксусной кислоты, (подтв. Схемы 1, 2, соединение VI)

25



Перемешиваемую суспензию неочищенного метилового эфира (5-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-цианоуксусной кислоты, промежуточное

35 соединение 1 (56,0 г, 0,21 моль) в метаноле (750 мл) обрабатывали, порциями, цианидом калия (13,8 г, 0,21 моль), затем водой (45 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 часов и полученный черный раствор оставляли отстаиваться в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду (500 мл) и смесь подкисляли путем добавления 2М соляной кислоты [ВНИМАНИЕ: СЛЕДЫ ЦИАНИДА ВСЕ ЕЩЕ МОГУТ ПРИСУТСТВОВАТЬ!]. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3x300 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2x300 мл) и высушивали (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный метиловый эфир (5-хлор-3-циано-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-у)-цианоуксусной кислоты в виде

40

45

50

светло-коричневого твердого вещества (53,3 г, 86%). Оно представляет собой смесь диастереомеров, которая является достаточно чистой согласно ^1H ЯМР для последующей реакции.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,62 (s, 3H), 5,72 и 5,82 (2s, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,56 и 7,62 (2s, 1H), 11,60 и 11,64 (2s, 1H).

Промежуточное соединение 6: метил циано(3-циано-5-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)ацетат

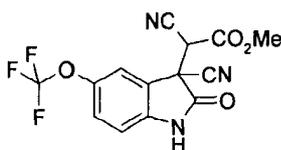
(подтв. Схемы 1, 2, соединение VI)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 5, используя в качестве исходного вещества метил (2Z)-циано(5-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетат (промежуточное соединение 2) и цианид калия, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 90%. Оно представляет собой смесь диастереомеров.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,75, 3,77, 3,80 и 3,82 (4s, 6H), 5,80 и 5,88 (2s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,20 и 7,28 (2s, 1H), 11,42 (s, 1H).

Промежуточное соединение 7: метил циано[3-циано-2-оксо-5-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетат, (подтв. Схемы 1, 2, соединение VI)

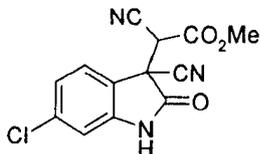


Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 5, используя в качестве исходного вещества метил (2Z)-циано[2-оксо-5-(трифторметокси)-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден]ацетат (промежуточное соединение 3) и цианид калия, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 90%. Оно представляет собой смесь диастереомеров.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,76 (s, 3H), 5,88 и 5,98 (2s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 1H), 7,68 и 7,76 (2s, 1H), 11,78 и 11,82 (2s, 1H).

Промежуточное соединение 8: метил (6-хлор-3-циано-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(циано)ацетат

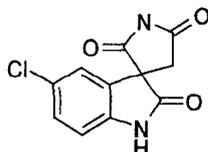
(подтв. Схемы 1, 2, соединение VI)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 5, используя в качестве исходного вещества метил (2Z)-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)(циано)ацетат (промежуточное соединение 4) и цианид калия, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 61%. Оно представляет собой смесь диастереомеров.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,90 и 3,95 (2s, 3H), 6,00 и 6,05 (2s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,70 и 7,80 (2d, 1H), 11,90 (s, 1H).

Промежуточное соединение 9: 5-Хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион, (подтв. Схемы 1, 2, 3, 4, соединение V)



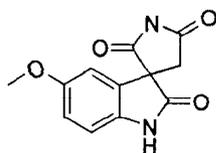
Перемешиваемый раствор неочищенного метилового эфира (5-хлор-3-циано-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-у)-цианоуксусной кислоты, промежуточное соединение 5 (53,3 г, 0,18 моль) в метаноле (450 мл) охлаждали на ледяно-водяной бане и насыщали хлористоводородным газом, поддерживая температуру ниже 20°C. Полученный раствор оставляли отстаиваться при температуре окружающей среды в течение ночи и затем осторожно нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 5 часов, получая желтую суспензию. Растворитель удаляли в вакууме, получая полутвердый остаток, который смешивали с ледяной уксусной кислотой (375 мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником, при перемешивании, в течение 16 часов. После

охлаждения на ледяно-водяной бане, неочищенный 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион удаляли путем фильтрации, промывали охлажденной ледяной уксусной кислотой (100 мл), затем водой (100 мл) и после этого простым диэтиловым эфиром (100 мл) и высушивали в вакууме, получая не совсем белое твердое вещество. Вторую партию получали путем удаления растворителя в вакууме из объединенных фильтратов уксусной кислоты и повторяя методику очистки, получая в целом 30,5 г (66%). Достаточно чистые согласно ¹H ЯМР для последующей реакции.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,00 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H). МС (ESI⁻): 249

Промежуточное соединение 10: 5-метокси-2'H,5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'(1H)-трион

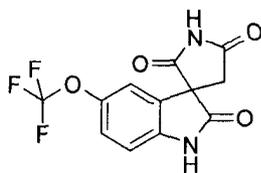
(подтв. Схемы 1, 2, 3, 4, соединение V)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 9, используя в качестве исходного вещества метил циано(3-циано-5-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)ацетат (промежуточное соединение 6) и в присутствии хлористого водорода в метаноле, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 46% (чистота 100 % согласно ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО); 2,86 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 6,74 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,67 (br s, 1H). МС (ESI⁻): 245.

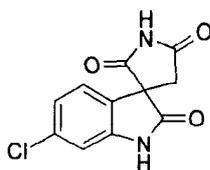
Промежуточное соединение 11: 5-(трифторметокси)-2'H,5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'(1H)-трион, (подтв. Схемы 1, 2, 3, 4, соединение V)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 9, используя в качестве исходного вещества метил циано[3-циано-2-оксо-5-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетат (промежуточное соединение 7) и в присутствии хлористого водорода в метаноле, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 30% (чистота 99 % согласно ВЭЖХ).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,00 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,05 (br s, 1H), 11,60 (br s, 1H). МС (ESI): 299.

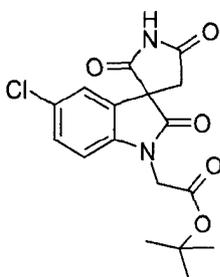
Промежуточное соединение 12: 2-хлор-N-(3-хлорпиразин-2-ил)бензолсульфонамид, (подтв. Схемы 1, 2, 3, 4, соединение V)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 9, используя в качестве исходного вещества метил (6-хлор-3-циано-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)(циано)ацетат (промежуточное соединение 8) и в присутствии хлористого водорода в метаноле, указанное в заглавии соединение выделяли, после упаривания, в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 22% (чистота 80 % согласно ВЭЖХ).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО); 3,18 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 11,16 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H). МС (ESI): 249.

Промежуточное соединение 13: трет-Бутиловый эфир (5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)уксусной кислоты, (подтв. Схемы 1, 3, соединение IV)

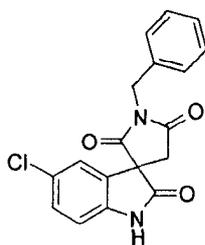


Перемешиваемую суспензию гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,68 г, 42 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (140 мл) обрабатывали неочищенным 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 9 (5,0 г, 19,96 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 40 мин, темно-оранжевый раствор охлаждали на ледяной бане и обрабатывали в течение 30 минут раствором *t*-бутил бромацетата (3,24 г, 2,26 мл, 18,96 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (46 мл). Полученной темно-желтой смеси позволяли нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов. Полученную смесь разводили насыщенным водным хлоридом аммония (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли, получая неочищенный *трет*-бутиловый эфир (5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)уксусной кислоты, который очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества (от 0 до 80%) этилацетата. Это позволяло получить 4,76 г (95%) желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, TMS); 1,50 (s, 9H), 3,03 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,54 (d,1H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d,1H), 7,35 (m,1H), 8,32 (br s, 1H). МС (ESI): 363.

Промежуточное соединение 14: 1'-Бензил-5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион

(подтв. Схемы 1, 4, 5, соединение III)

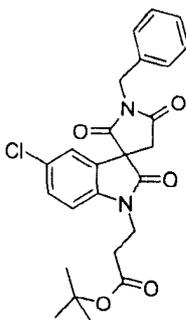


Перемешиваемый раствор неочищенного 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-триона, промежуточное соединение 9 (800 мг, 3,19 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (6 мл) обрабатывали *трет*-бутилатом калия (377 мг, 3,19 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей

среды в течение 40 мин, добавляли бензилбромид (0,38 мл, 3,19 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов и оставляли отстаиваться в течение ночи. Полученную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный 1'-бензил-5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион, который очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества (от 0 до 75%) этилацетата. Это позволяло получить 789 мг (73%) желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, TMS); 2,97 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (s,1H), 7,25-7,48 (m, 6H), 8,06 (br s,1H). МС (ESI): 339.

Промежуточное соединение 15: трет-Бутиловый эфир 3-(1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-пропионовой кислоты, (подтв. Схема 5, соединение II)

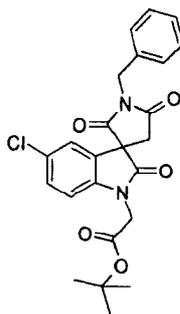


Перемешиваемую суспензию гидроксида натрия (60% дисперсия в масле, 7 мг, 0,16 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывали 1'-бензил-5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 14 (50 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, добавляли трет-бутил акрилат (0,03 мл, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и оставляли отстаиваться при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Добавляли воду (15 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (15 мл), высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный трет-бутиловый эфир 3-(1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-пропионовой кислоты. Его очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с

помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества (от 0 до 50%) этилацетата, и получали белое твердое вещество (37 мг 54%). Оно является достаточно чистым согласно ^1H ЯМР для реакции на завершальной стадии гидролиза.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , TMS); 1,41 (s, 9H), 2,63 (t, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 6H).

Промежуточное соединение 16: трет-Бутиловый эфир (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-уксусной кислоты, (подтв. Схемы 1, 3, 4, соединение II)



Путь А:

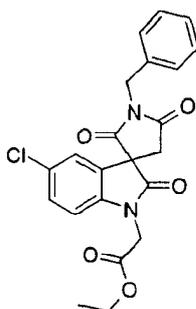
Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира (5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)уксусной кислоты, промежуточное соединение 13 (100 мг, 0,27 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (2,5 мл) обрабатывали карбонатом калия (114 мг, 0,82 ммоль), затем бензилбромидом (56 мг, 0,04 мл, 0,33 ммоль) и нагревали в течение 18 часов при 50°C. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x25 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (25 мл), высушивали (MgSO_4) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный трет-бутиловый эфир (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-уксусной кислоты. Его очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества (от 0 до 50%) этилацетата, получая белое твердое вещество (104 мг, 83%). Оно является достаточно чистым согласно ^1H ЯМР для реакции на завершальной стадии гидролиза.

Путь В:

Перемешиваемую суспензию гидроксида натрия (60% дисперсия в масле [116 мг, 2,9 ммоль]) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали 1'-бензил-5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное
 5 соединение 14 (900 мг, 2,64 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, прозрачный раствор обрабатывали *трет*-бутил бромацетатом (0,51 мл, 3,44 ммоль). Полученную суспензию
 10 перемешивали в течение 3 часов и затем оставляли отстаиваться в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (100 мл), высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный *трет*-
 15 бутиловый эфир (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-уксусной кислоты. Его очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного
 20 эфира (40-60), содержащего возрастающие количества (от 0 до 50%) этилацетата, получая белое твердое вещество (1,088 г, 91%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, TMS); 1,44 (s, 9H), 2,97 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 6H). MS (ESI⁺):399 (потеря ¹Bu).

Промежуточное соединение 17: Этиловый эфир (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-уксусной кислоты, (подтв. Схемы 1, 3, 4, соединение II)

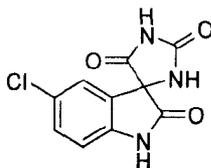


Перемешиваемую суспензию гидроксида натрия (60% дисперсия в масле [39 мг, 0,969 ммоль]) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали 1'-бензил-5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное
 45 соединение 14 (300 мг, 0,88 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут, прозрачный раствор обрабатывали этил
 50

бромацетатом (0,13 мл, 1,16 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 3 часов и затем оставляли отстаиваться в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (50 мл), высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный этиловый эфир (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-уксусной кислоты. Очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества (от 0 до 50%) этилацетата, затем растирали в порошок с простым диизопропиловым эфиром, получая белое твердое вещество (264 мг, 70%), t_{пл.} 143-144°C.

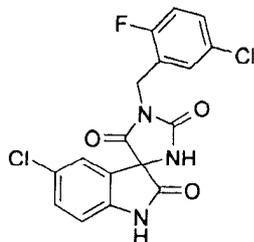
¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃; Me₄Si): 1,27 (t, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 4,22 (q, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,32 (m, 6H).

Промежуточное соединение 18: 5'-хлор-2H,5H-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'H)-трион, (подтв. Схема 7а, соединение IX)



Смесь 5-хлоризатина (5,00 г; 27,54 ммоль), карбоната аммония (21,14 г; 0,22 моль), и цианида калия (2,37 г; 36,35 ммоль) в EtOH (130 мл) и вода (70 мл) мягко нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь вливали в воду (400 мл) и подкисляли с помощью AcOH до достижения pH 5. После удаления органических растворителей в вакууме, осаждалось твердое вещество и его фильтровали и высушивали, получая указанное в заглавии соединение с выходом 58% (ВЭЖХ чистота 94%). МС(ESI): 250,0

Промежуточное соединение 19: 5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2H,5H-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'H)-трион, (подтв. Схема 7а, соединение X)



5

10

15

20

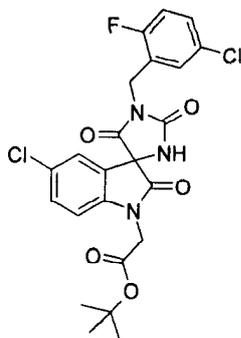
25

Охлажденный на льду раствор 5'-хлор-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-
2,2',5(1'Н)-триона, промежуточное соединение 18 (500,00 мг; 1,99 ммоль) в
ДМФА (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (274,62 мг; 1,99 ммоль).
Ледяную баню удаляли и реакционную смесь обрабатывали 5-хлор-2-фторбензил
бромидом (444,05 мг; 1,99 ммоль). Через 1,5 часа, добавляли этилацетат и
органическую фазу промывали водой и соляным раствором, высушивали
(MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный продукт в
виде красного твердого вещества, который очищали с помощью хроматографии
(диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего
возрастающие количества этилацетата (от 20 до 50%), получая указанное в
заглавии соединение с выходом 26% (ВЭЖХ чистота 94%). МС(ESI⁺): 394,1;
МС(ESI⁻): 392,0

30

Промежуточное соединение 20: трет-бутил [5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-
2,2',5-триоксоспиро-[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]ацетат, (подтв. Схемы
7а и 7b, соединение XI)

35



40

Метод А:

45

50

Охлажденный на льду раствор 5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2Н,5Н-
спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-триона, промежуточное соединение
19 (1,100 г; 2,79 ммоль) в ДМФА (10 мл) обрабатывали гидридом натрия (123,89
мг; 3,10 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли трет-бутил

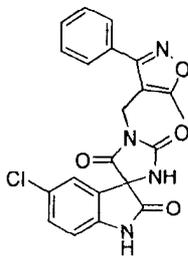
бромацетат (2,11 мл; 2,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Добавляли этилацетат и органическую фазу промывали водой и соляным раствором, высушивали ($MgSO_4$) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный продукт в виде красного твердого вещества, который очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 20 до 50%), получая указанное в заглавии соединение с выходом 12% (ВЭЖХ чистота 98,8%). МС(ESI⁺): 510,2

Метод В:

К раствору *трет*-бутил (5'-хлор-2,2'5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'*H*)-ил)ацетата, промежуточное соединение 54, (7,90 г, 21,59 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (80 мл) добавляли карбонат калия (3,58 г, 25,91 ммоль) порциями при 0-5 °С. Продолжали перемешивать при 0-5 °С в течение 45 минут и дополнительно 90 минут при температуре окружающей среды. Суспензию обрабатывали 5-хлор-2-фторбензил бромидом и перемешивали в течение одного часа при температуре окружающей среды. Твердое вещество фильтровали, фильтрат распределяли между водой (400 мл) и *трет*-бутил метиловым эфиром (200 мл) и продукт экстрагировали *трет*-бутил метиловым эфиром (3 x 150 мл). Объединенные экстракты промывали водой (400 мл) и высушивали ($MgSO_4$), получая розовый остаток. При осуществлении перекристаллизации из толуола получали указанное в заглавии соединение (6,47 г, 59 %) в виде слегка розового твердого вещества (ВЭЖХ чистота: 96 %).

Промежуточное соединение 21: 5'-хлор-1-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2H,5H-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'H)-трион, (подтв.

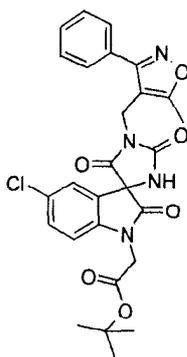
Схема 7а, соединение X)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 19, используя в качестве исходного вещества 5'-хлор-2H,5H-спиро[имидазолидин-

4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион (промежуточное соединение 18) и 4-(бромметил)-5-метил-3-фенилизоксазол, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 20 до 50%), в виде белого твердого вещества с выходом 27%. МС(ESI⁺): 423,2; МС(ESI⁻): 423,1

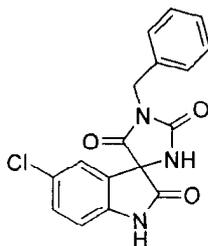
Промежуточное соединение 22: трет-бутил [5'-хлор-1-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]ацетат, (подтв. Схемы 7а и 7b, соединение XI)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 20 (метод А), используя в качестве исходного вещества 5'-хлор-1-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион (промежуточное соединение 21) и трет-Бутил бромацетат, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 10 до 30%), в виде белого твердого вещества с выходом 37% (ВЭЖХ чистота 91%).

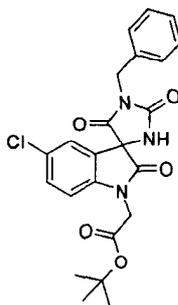
МС(ESI⁺): 537,3; МС(ESI⁻): 535,6

Промежуточное соединение 23: (1-бензил-5'-хлор)-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион, (подтв. Схема 7а, соединение X)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 19, используя в качестве исходного вещества 5'-хлор-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион (промежуточное соединение 18) и бензил бромид, указанное в заглавии соединение выделяли, после растирания в порошок с простым диэтиловым эфиром, в виде бежевого твердого вещества с выходом 45 %.

Промежуточное соединение 24: трет-бутил [1-бензил-5'-хлор)-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]ацетат, (подтв. Схемы 7а и 7b, соединение XI)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 20 (метод А), используя в качестве исходного вещества (1-бензил-5'-хлор)-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион (промежуточное соединение 23) и трет-Бутил бромацетат, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью 1:1 смеси петролейного простого эфира и этилацетата, в виде бесцветного масла с выходом 38 %.

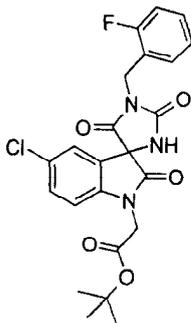
Промежуточное соединение 25: 5'-хлор-1-(2-фторбензил)-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион, (подтв. Схема 7а, соединение X)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 19, используя в качестве исходного вещества 5'-хлор-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-

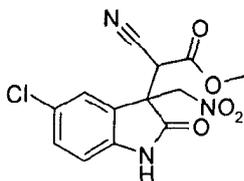
4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион (промежуточное соединение 18) и 2-фторбензил бромид, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 50 до 65%), в виде белого твердого вещества с выходом 41%. МС(ESI⁻): 358

Промежуточное соединение 26: трет-бутил [5'-хлор-1-(2-фторбензил)-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]ацетат, (подтв. Схемы 7а и 7b, соединение XI)



Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 20 (метод А), используя в качестве исходного вещества (1-бензил-5'-хлор)-2Н,5Н-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-2,2',5(1'Н)-трион (промежуточное соединение 25) и трет-бутил бромацетат, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 20 до 50%), в виде белого твердого вещества с выходом 52%. МС(ESI⁻): 454

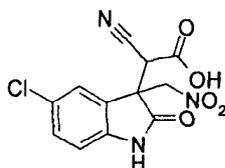
Промежуточное соединение 27: метил [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил](циано)ацетат, (подтв. Схема 8, соединение XII)



Суспензию метил (2Z)-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)(циано)ацетата, промежуточное соединение 1 (10,000 г; 38,1 ммоль) в безводном нитрометане (61 мл; 1,14 моль) обрабатывали пиперидином (189 мкл;

1,90 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов, смесь разводили этилацетатом и фильтровали через диоксид кремния. При упаривании растворителя получали метил [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил](циано)ацетат в виде масла (9,1 г, 73,8%). Он представляет собой смесь диастереомеров, которая является достаточно чистой для последующей реакции (ВЭЖХ чистота 97%). МС(ESI⁺): 324,2; МС(ESI⁻): 322,2

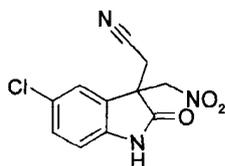
Промежуточное соединение 28: [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил](циано)уксусная кислота, (подтв. Схема 8, соединение XIII)



К раствору метил [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил](циано)ацетата, промежуточное соединение 27 (5,00 г; 15,45 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли раствор гидроксида калия в воде (9,27 мл; 5,00 М; 46,34 ммоль). После перемешивания в течение 2,5 ч растворитель упаривали. Остаток ресуспендировали в этилацетате и органическую фазу экстрагировали 1 н. HCl, высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенную [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил](циано)уксусную кислоту (4,89 г, количеств.). Он представляет собой смесь диастереомеров, которая является достаточно чистой для последующей реакции (ВЭЖХ чистота 93 %).

Промежуточное соединение 29: [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетонитрил

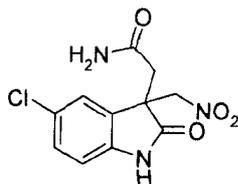
(подтв. Схема 8, соединение XIV)



Раствор [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил](циано)уксусной кислоты, промежуточное соединение 28 (2,00 г; 6,46 ммоль)

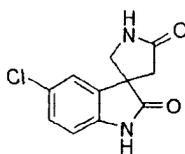
в безводном ДМФА (15 мл) нагревали при 160 °С в течение 1 часа. После упаривания растворителя, остаток ресуспендировали в этилацетате, экстрагировали соляным раствором, высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетонитрил (1,74 г, количеств., ВЭЖХ чистота 93%).
 МС(ESI⁻): 264,1

Промежуточное соединение 30: 2-[5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетамид, (подтв. Схема 8, соединение XV)



Раствор [5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетонитрила, промежуточное соединение 29 (775 мг; 2,92 ммоль) в ТГФ (6 мл) и воде (2 мл) обрабатывали ацетамидом (775 мг; 13,13 ммоль) и хлоридом палладия (II) (51,7 мг; 0,29 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Добавляли этилацетат и органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение (740 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (ВЭЖХ чистота 93%). МС(ESI⁺): 284,1; МС(ESI⁻): 282,1

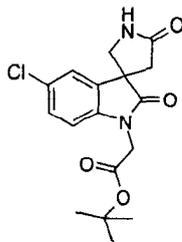
Промежуточное соединение 31: 5-хлор-5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,5'(1H)-дион, (подтв. Схема 8, соединение XVI)



К охлажденной на льду суспензии 2-[5-хлор-3-(нитрометил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]ацетамида, промежуточное соединение 30 (1,10 г; 3,88 ммоль) в АсОН (25 мл) порциями добавляли цинк (2,5 г; 39 ммоль) в течение 5 минут [ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ]. После перемешивания в течение 5 минут ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель удаляли в

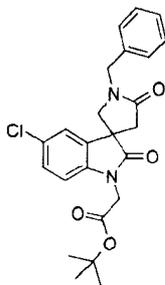
вакууме, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), используя ДХМ, содержащий возрастающие количества MeOH (от 3% до 20%), получая указанное в заглавии соединение (420 мг, 45,8%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (ВЭЖХ чистота 77%).
 МС(ESI⁺): 237,1; МС(ESI⁻): 235,1

Промежуточное соединение 32: трет-бутил (5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)ацетат, (подтв. Схема 8, соединение XVII)



К раствору 5-хлор-5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,5'(1H)-диона, промежуточное соединение 31 (230 мг; 0,97 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутилат калия (109 мг; 0,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 минут, затем охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутил бромацетат (190 мг; 0,97 ммоль), растворенный в 3 мл безводного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме и остаток повторно растворяли в этилацетате (20 мл), промывали водой, высушивали (MgSO₄) и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), используя циклогексан, содержащий возрастающие количества этилацетата (от 50% до 100%), получая указанное в заглавии соединение (341 мг, 52,4%, ВЭЖХ чистота 100%). МС(ESI⁺): 351,1; МС(ESI⁻): 349,2

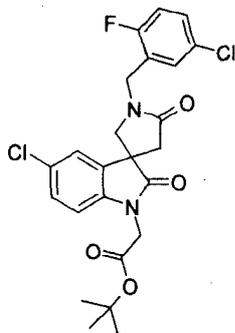
Промежуточное соединение 33: трет-бутил [1'-бензил-5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат, (подтв. Схема 8, соединение XVIII)



5

10 К раствору *трет*-бутил (5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-
ил)ацетата, промежуточное соединение 32 (175,00 мг; 0,50 ммоль) в безводном
ТГФ (5 мл), добавляли гидрид натрия (24 мг; 0,60 ммоль). Реакционную смесь
15 перемешивали 15 минут, затем добавляли бензил бромид (71,10 мкл; 0,60
ммоль). После перемешивания в течение 10 мин, растворитель упаривали и
остаток повторно растворяли в этилацетате, промывали водой и соляным
20 раствором, высушивали (MgSO₄), и удаляли в вакууме, получая остаток,
который очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с
помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества этилацетата (от
20 до 50%), получая указанное в заглавии соединение (220 г, 52,1%, ВЭЖХ
25 чистота 96,7%). МС(ESI⁺): 441,4; МС(ESI⁻): 439,2

Промежуточное соединение 34: *трет*-бутил [5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-
2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат, (подтв. Схема 8,
30 соединение XVIII)



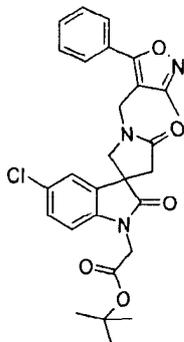
35

40

Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 33,
используя в качестве исходного вещества *трет*-бутил [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-
45 2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат (промежуточное
соединение 32) и 5-хлор-2-фторбензил бромид, указанное в заглавии соединение
выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния),
50 элюируя с помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества

этилацетата (от 5 до 40%), в виде белого твердого вещества с выходом 72,7% (ВЭЖХ чистота 94%). МС(ESI⁺): 493,4; МС(ESI⁻): 491,0

5 Промежуточное соединение 35: трет-бутил [5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат, (подтв. Схема 8, соединение XVIII)



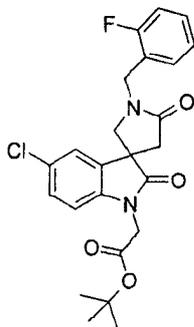
20 Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 33, используя в качестве исходного вещества трет-бутил (5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)ацетат (промежуточное

25 соединение 32) и 4-(бромметил)-3-метил-5-фенилизоксазол, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего

30 возрастающие количества этилацетата (от 10 до 50%), в виде белого твердого вещества с выходом 53% (ВЭЖХ чистота 89%).

МС(ESI⁺): 522,4; МС(ESI⁻):520,1

35 Промежуточное соединение 36: трет-бутил [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат, (подтв. Схема 8, соединение XVIII)

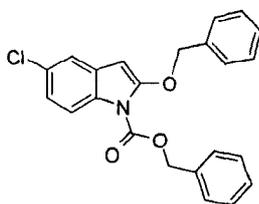


50

Согласно общему способу, описанному для Промежуточного соединения 33, используя в качестве исходного вещества *трет*-бутил [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат (промежуточное соединение 32) и 2-фторбензил бромид, указанное в заглавии соединение выделяли, после очистки с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 20 до 50%), в виде белого твердого вещества с выходом 54% (ВЭЖХ чистота 90%). МС(ESI⁺): 459,3; МС(ESI): 457,2

Промежуточное соединение 37: бензил 2-{{{бензилокси}карбонил}окси}-5-хлор-1H-индол-1-карбоксилат

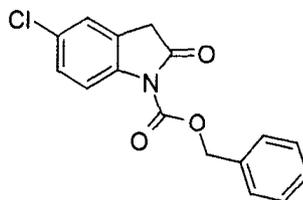
(подтв. Схема 9, соединение XX)



К охлажденному на льду раствору 5-хлороксиндола (16,75 г; 100 ммоль) и триэтиламина (30,50 мл; 220 ммоль) в ТГФ (360 мл) по каплям добавляли бензил хлорформат (37,9 мл; 240 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов, добавляли воду и органическую фазу отделяли, снова промывали соляным раствором, высушивали (MgSO₄) и удаляли в вакууме, получая твердый остаток, который очищали с помощью перекристаллизации (этилацетат), получая указанное в заглавии соединение с выходом 61% (ВЭЖХ чистота 89%).

Промежуточное соединение 38: бензил 5-хлор-2-оксоиндолин-1-карбоксилат,

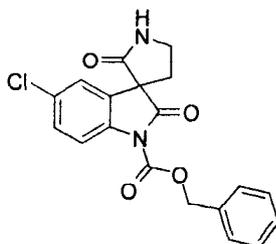
(подтв. Схема 9, соединение XXI)



Бензил 2-{{{бензилокси}карбонил}окси}-5-хлор-1H-индол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 37 (5,00 г; 11,47 ммоль) обрабатывали раствором

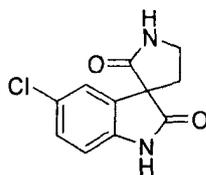
аммиака в диоксане (25,2 мл; 0,50 М; 12,6 ммоль) и перемешивали в течение
ночи. Добавляли соляной раствор и смесь экстрагировали этилацетатом.
Органическую фазу высушивали ($MgSO_4$) и удаляли в вакууме, получая твердый
остаток, который очищали с помощью перекристаллизации (этилацетат),
получая указанное в заглавии соединение с выходом 59% (ВЭЖХ чистота 88%).
МС(ESI^+): 302,1; МС(ESI^-): 300,1

Промежуточное соединение 39: бензил 5-хлор-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-
пирролидин]-1(2H)-карбоксилат, (подтв. Схема 9, соединение XXII)



Раствор бензил 5-хлор-2-оксоиндолин-1-карбоксилата, промежуточное
соединение 38 (2,00 г; 6,63 ммоль) в безводном ДМФА (30,00 мл) обрабатывали
гидридом натрия *pract.* (265,12 мг; 6,63 ммоль). Через 10 мин, добавляли 2-
бромэтил изоцианат (599 мкл; 6,63 ммоль). Еще через 10 минут, добавляли
этилацетат и промывали водой. Органическую фазу высушивали ($MgSO_4$) и
растворитель удаляли в вакууме, получая твердый остаток, который очищали с
помощью перекристаллизации (этилацетат), получая указанное в заглавии
соединение с выходом 57% (ВЭЖХ чистота 92%). МС(ESI^+): 371,1; МС(ESI^-):
369,1

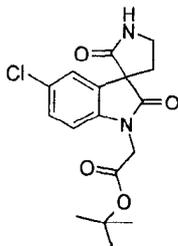
Промежуточное соединение 40: 5-хлор-2'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-
2,2'(1H)-дион, (подтв. Схема 9, соединение XXIII)



Раствор бензил 5-хлор-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-
карбоксилата, промежуточное соединение 39 (1,000 г; 2,70 ммоль) в ДМФА (50
мл) обрабатывали оксидом платины (200 мг; 0,88 ммоль). Смесь помещали в
сосуд для гидрогенизации под давлением водорода 20 атм. После

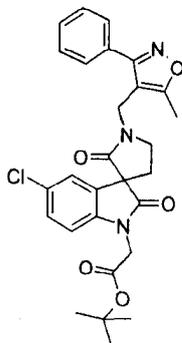
перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное диоксида платины (2,50 г) и гидрирование продолжали под давлением H_2 20 атм. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали на бумажном фильтре, затем растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заглавии соединение с выходом 96% (ВЭЖХ чистота 85%). МС(ESI^+): 237,0; МС(ESI^-): 235,0

Промежуточное соединение 41: трет-бутил (5-хлор-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)ацетат, (подтв. Схема 9, соединение XXIV)



Раствор 5-хлор-5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,5'(1H)-диона, промежуточное соединение 40 (600,00 мг; 2,16 ммоль) в 30 мл безводного ДМФА обрабатывали трет-бутилатом калия (241,82 мг; 2,16 ммоль; 1,00 экв.). Через 10 мин, реакцию смесь обрабатывали раствором трет-бутил бромацетата (420,35 мг; 2,16 ммоль) в 6 мл безводного ДМФА. Через 4 часов, растворитель упаривали и остаток растворяли в этилацетате. После добавления воды, осаждалось твердое вещество и его фильтровали, получая указанное в заглавии соединение в виде серого твердого вещества с выходом 30% (ВЭЖХ чистота 89%) МС(ESI^+): 351,2; МС(ESI^-): 348,9

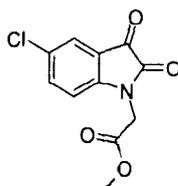
Промежуточное соединение 42: трет-бутил [5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат, (подтв. Схема 9, соединение XXV)



Суспензию *трет*-бутил (5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)ацетата, промежуточное соединение 41 (100 мг; 0,29 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) обрабатывали гидридом натрия практ. (14,8 мг; 0,37 ммоль).
 5 После перемешивания в течение 20 минут добавляли 4-(бромметил)-5-метил-3-фенилизоксазол (86,24 мг; 0,34 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа растворитель упаривали, получая остаток, который растворяли в этилацетате.
 10 Органическую фазу промывали соляным раствором, высушивали (MgSO₄) и удаляли в вакууме, получая твердый остаток, который очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью циклогексана, содержащего возрастающие количества этилацетата (от 30 до 50%), получая
 15 указанное в заглавии соединение с выходом 58% (ВЭЖХ чистота 99%).
 MC(ESI⁺): 522,4; MC(ESI⁻): 520,2

20 Промежуточное соединение 43: Метил (5-хлор-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетат

(подтв. Схема 1b, соединение VIIIb)

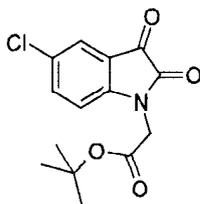


К раствору 5-хлоризатина, соединение VIII, (10,0 г, 55,07 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (100 мл) порциями добавляли карбонат калия (9,87 г, 71,59 ммоль) при 0-5 °С. После перемешивания при 0-5 °С дополнительно в
 35 течение 10 минут и при температуре окружающей среды дополнительно в течение одного часа по каплям добавляли метил бромацетат (8,25 мл, 60,58 ммоль) при такой скорости, чтобы внутренняя температура не превышала 35 °С.
 40 Полученной оранжевой суспензии позволяли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли воду (350 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (5 x 100 мл). Объединенные органические
 45 экстракты промывали соляным раствором (100 мл), высушивали (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (10,83 г, 76 %) в виде оранжевого твердого вещества (ВЭЖХ чистота 98 %).
 50 MC(ESI⁺): 254,1; MC(ESI⁻): 252,1

Промежуточное соединение 44: трет-Бутил (5-хлор-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетат

(подтв. Схема 7b, соединение VIIIb)

5



10

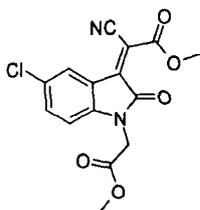
Согласно общей методике, приведенной выше для синтеза промежуточного соединения 43, f 5-хлоризатин, соединение VIII, (10,0 г, 55,07 ммоль) подвергали реакции с карбонатом калия (9,89 г, 5,03 ммоль) и трет-бутил бромацетатом (8,95 мл, 60,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл), получая указанное в заглавии соединение (12,14 г, 75 %) в виде оранжевого твердого вещества (ВЭЖХ чистота: 99 %) после осаждения из воды. МС(ESI⁻): 294,2

15

20

Промежуточное соединение 45: Метил (2Z)-[5-хлор-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден](циано)ацетат, (подтв. Схема 1b, соединение VIIb)

25



30

К суспензии метил (5-хлор-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетата, промежуточное соединение 43, (10,17 г, 40,10 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли метил цианоацетат (3,55 мл, 40,10 ммоль) и пиперидин (0,40 мл, 4,01 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную тонкоизмельченную суспензию непрерывно перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Осадок отфильтровали, промывали метанолом (3 x 20 мл) и высушивали в вакууме, получая указанное в заглавии соединение (11,62 г, 80 %) в виде пурпурного твердого вещества (ВЭЖХ чистота: 92 %). МС(ESI⁺): 335,2; МС(ESI⁻): 333,2

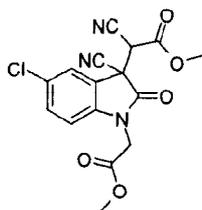
35

40

45

50

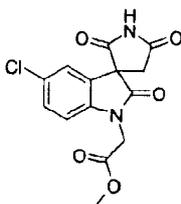
Промежуточное соединение 46: Метил [5-хлор-3-циано-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил](циано)ацетат, (подтв. Схема 1b, соединение VIb)



Раствор карбоната калия (1,39 г, 10,03 ммоль) в воде (8,2 мл) обрабатывали ацетонцианогидрином (4,0 мл, 43,5 ммоль) при температуре окружающей среды и непрерывно перемешивали в течение 15 мин. По каплям добавляли тонкоизмельченную суспензию метил (2*Z*)-[5-хлор-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден](циано)ацетата, промежуточное соединение 45, (11,19 г, 33,43 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и полученную суспензию нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Твердое вещество отфильтровали, остаток промывали тетрагидрофураном (3 x 40 мл) и собранные фильтраты упаривали насухо. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (250 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (2 x 100 мл), вода (100 мл) и высушивали (MgSO₄), получая указанное в заглавии соединение (10,82 г, 89 %) в виде красно-коричневого твердого вещества (ВЭЖХ чистота: 91 %). МС(ESI⁺): 362,2; МС(ESI⁻): 360,2

Промежуточное соединение 47: Метил (5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2*H*)-ил)ацетат

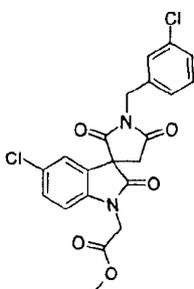
(подтв. Схемы 1a,1b, 3, соединение общей структуры IV)



Суспензию метил [5-хлор-3-циано-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил](циано)ацетата, промежуточное соединение 46, (10,56 г, 29,19 ммоль) в безводном метаноле (190 мл) продували хлористым водородом при -78 °С в течение 45 минут. Суспензии позволяли нагреться до температуры

окружающей среды и дополнительно нагревали в колбе с обратным
холодильником в течение 4 часов. Растворитель удаляли в вакууме, оставшееся
твердое вещество суспендировали в ледяной уксусной кислоте (300 мл) и
5 нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 5 часов. При
упаривании при пониженном давлении получали красно-коричневое масло,
которое повторно растворяли в этилацетате (300 мл). Раствор промывали водой
10 (2 x 200 мл), водные промывки один раз повторно экстрагировали этилацетатом
(200 мл) и органические экстракты высушивали (MgSO₄), получая указанное в
заглавии соединение (10,87 г, количеств.) в виде отвержденной пены (ВЭЖХ
чистота: 91 %). МС(ESI⁺): 323,2; МС(ESI⁻): 321,1

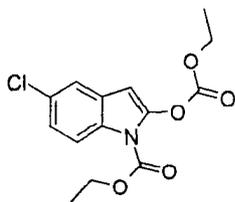
15 Промежуточное соединение 48: Метил [5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-
триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетат, (подтв. Схемы 1a, 1b, 1c, 3, 4,
соединение общей структуры II)



20
25
30 Согласно общей методике (Путь А), как описано выше для синтеза
промежуточного соединения 16, метил (5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-
пирролидин]-1(2H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 47, (2,94 г, 9,11
35 ммоль) подвергали реакции с *трет*-бутилатом калия (1,07 г, 9,57 ммоль) и 3-
хлорбензил бромидом (1,25 мл, 9,57 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде
(90 мл) при температуре окружающей среды в течение двух часов, получая
40 указанное в заглавии соединение (2,10 г, 52 %) в виде слабо-розового порошка
после растирания в порошок из тетрагидрофурана/простого диэтилового эфира.
Соединение выделяли в виде нескольких фракций (ВЭЖХ чистота: 96-99 %).
МС(ESI⁺): 447,3; МС(ESI⁻): 445,3

45 Промежуточное соединение 49: Этил-5-хлор-2-[(этоксикарбонил)окси]-1H-
индол-1-карбоксилат
(подтв. Схемы 1c, 9, соединение XX)

50



5

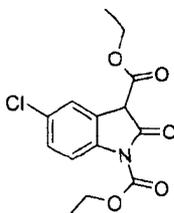
Согласно общей методике, как описано выше для синтеза промежуточного соединения 37, 5-хлороксиндол, соединение VIII, (20,0 г, 119,34) обрабатывали триэтиламином (36,4 мл, 262,54 ммоль) и этил хлорформиатом (25,2 мл, 262,54 ммоль) в течение 90 мин, получая указанное в заглавии соединение (36,87 г, 99 %) в виде слабо-розового кристаллического твердого вещества после водной обычной обработки (ВЭЖХ чистота: 97 %). МС(ESI⁻): 310,1

10

15

Промежуточное соединение 50: Диэтил-5-хлор-2-оксоиндолин-1,3-дикарбоксилат, (подтв. Схема 1с, соединение XXVI)

20



25

К раствору этил-5-хлор-2-[(этоксикарбонил)окси]-1*H*-индол-1-карбоксилата, промежуточное соединение 49, (36,87 г, 118,28 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) порциями добавляли 4-диметиламинопиридин (14,45 г, 118,28 ммоль) при 0-5 °С, таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала 5 °С. Получали густую суспензию, которую повторно разводили *N,N*-диметилформамидом (общий объем: 350 мл) для облегчения перемешивания. Через два часа при 0-5 °С добавляли раствор хлористого водорода (дымящий, 37 %; 9,8 мл) в воде (480 мл) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура поддерживалась ниже 15 °С. Осадок фильтровали, промывали водой при 0-5 °С (2 x 100 мл) и высушивали, получая указанное в заглавии соединение (27,45 г, 70 %) в виде не совсем белого порошка (ВЭЖХ чистота: 94 %). МС(ESI⁺): 312,2; МС(ESI⁻): 310,2

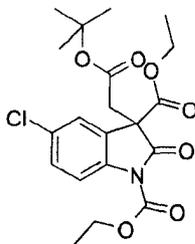
35

40

45

Промежуточное соединение 51: Диэтил-3-(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)5-хлор-2-оксоиндолин-1,3-дикарбоксилат, (подтв. Схема 1с, соединение XXVII)

50



5

10

15

20

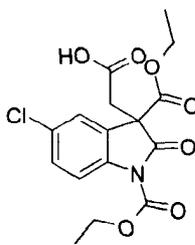
25

30

К раствору диэтил-5-хлор-2-оксоиндолин-1,3-дикарбоксилата, промежуточное соединение 50, (5,0 г, 16,04 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (80 мл) по каплям добавляли 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (2,63 мл, 17,64 ммоль) при температуре окружающей среды с такой скоростью, чтобы внутренняя температура поддерживалась ниже 30 °С. После непрерывного перемешивания при температуре окружающей среды в течение одного часа раствор обрабатывали *трет*-бутил бромацетатом (2,73 мл, 18,45 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 72 часов. Добавляли воду (100 мл), продукт экстрагировали *трет*-бутил метиловым эфиром (2 x 50 мл), объединенные экстракты промывали соляным раствором (50 мл) и высушивали (MgSO₄), получая красное твердое вещество (7,11 г). Очищали с помощью флэш-хроматографии (*n*-гептан/этилацетат = 15 %; увеличивая вплоть до 20 %), получая указанное в заглавии соединение (4,00 г, 59 %) в виде бесцветного твердого вещества (ВЭЖХ чистота: 99 %). МС(ESI⁺): 426,3

Промежуточное соединение 52: [5-Хлор-1,3-бис(этоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]уксусная кислота, (подтв. Схема 1с, соединение XXVIII)

35



40

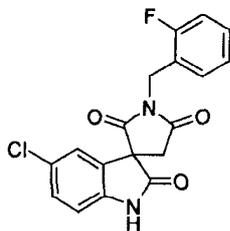
45

50

К раствору диэтил-3-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)5-хлор-2-оксоиндолин-1,3-дикарбоксилата, промежуточное соединение 51, (1,83 г, 4,30 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,18 мл, 42,97 ммоль) при 0-5 °С. Продолжали перемешивать при 0-5 °С в течение 30 минут и при температуре окружающей среды в течение ночи. Упаривали и высушивали в

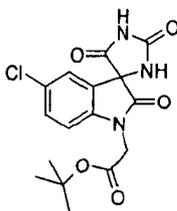
высоком вакууме, получая указанное в заглавии соединение (1,57 г, 99 %) в виде бесцветного масла (ВЭЖХ чистота: 85 %). МС(ESI⁺): 370,2

Промежуточное соединение 53: 5-Хлор-1'(2-фторбензил)-2'Н,5'Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'(1Н)-трион, (подтв. Схемы 1а, 1с, 4, 5, соединение III)



К раствору [5-хлор-1,3-бис(этоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил]уксусной кислоты, промежуточное соединение 52, (1,55 г, 4,1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1,1'-карбонил-диимдазол (820 мг, 5,03 ммоль) при 0-5 °С. Продолжали перемешивать при 0-5 °С в течение 10 минут и при температуре окружающей среды 3 часов. Раствор обрабатывали 2-фторбензиламином (0,57 мл, 5,03 ммоль) и непрерывно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Раствор нагревали в колбе с обратным холодильником дополнительно в течение 24 часов, затем добавляли воду (25 мл). Продукт экстрагировали *трет*-бутил метиловым эфиром (3 x 15 мл) и объединенные экстракты высушивали (MgSO₄), получая красно-коричневое твердое вещество (1,92 г). При осуществлении перекристаллизации из толуола (25 мл) получали указанное в заглавии соединение (810 мг, 54 %) в виде не совсем белого твердого вещества (ВЭЖХ чистота 96 %). МС(ESI⁺): 359,0; МС(ESI⁻): 357,0

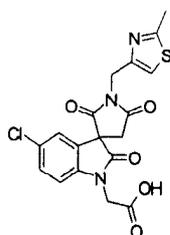
Промежуточное соединение 54: *трет*-Бутил (5'-хлор-2,2'5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил)ацетат, (подтв. Схема 7b, соединение IXb)



Согласно общему методу, приведенному выше для синтеза промежуточного соединения 18, *трет*-бутил (5-хлор-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-

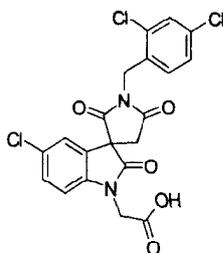
ил)ацетат, промежуточное соединение 44, (8,17 г, 27,64 ммоль) подвергли реакции с цианидом калия (2,39 г, 36,76 ммоль) и карбонатом аммония (21,24 г, 221,0 ммоль) в этаноле/воде = 2:1 (300 мл) в течение 90 минут, получая
 5 указанное в заглавии соединение (7,38 г, 73 %) в виде темно-пурпурного твердого вещества (ВЭЖХ чистота: 63 %). МС(ESI⁻): 364,3

10 Пример 1: [5-хлор-1'-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



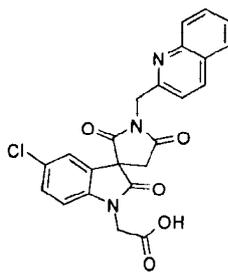
20 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
 25 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 60% (чистота 96% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 420,8; МС(ESI⁻): 418,7.

30 Пример 2: [5-хлор-1'-(2,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



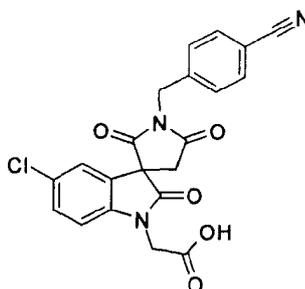
40 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
 45 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 65% (чистота 90% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 468,8; МС(ESI⁻): 466,7.

Пример 3: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(хинолин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



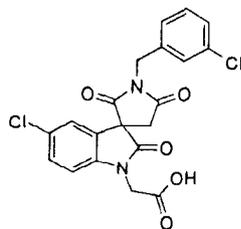
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 55% (чистота 79,5% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 450,9; МС(ESI⁻): 448,8.

Пример 4: [5-хлор-1'-(4-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 66% (чистота 82% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 424,9; МС(ESI⁻): 422,8.

Пример 5: [5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



5

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 61% (чистота 91% согласно ВЭЖХ).

15

Альтернативно, раствор метил[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетата, промежуточное соединение 48, (250 мг, 0,56 ммоль) в хлороформе или ацетонитриле (10 мл) обрабатывали йодтриметилсиланом (0,31 мл, 2,24 ммоль) и нагревали в колбе с обратным холодильником до завершения реакции. Добавляли 1,0 н. HCl (10 мл), продукт экстрагировали этилацетатом или хлороформом (3 x 5 мл), объединенные экстракты промывали насыщ. тиосульфатом натрия (10 мл) и высушивали (MgSO₄), получая указанное в заглавии соединение в количественном выходе в виде слегка желтоватого твердого вещества (чистота 75 % согласно ВЭЖХ, используя хлороформ; чистота 68 % согласно ВЭЖХ, используя ацетонитрил). МС(ESI⁺): 434,3; МС(ESI⁻): 431,4.

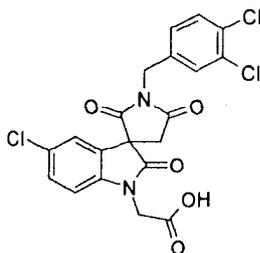
20

25

30

35

Пример 6: [5-хлор-1'-(3,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



40

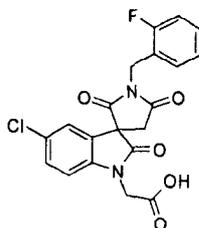
45

50

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого

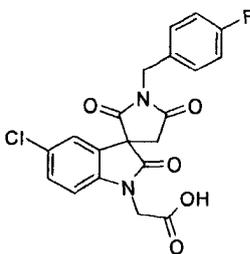
твердого вещества с выходом 70% (чистота 94% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 468,7; МС(ESI⁻): 465,6.

5 Пример 7: [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



15 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
20 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 72% (чистота 85% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 417,7; МС(ESI⁻): 415,6.

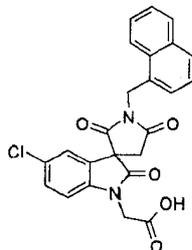
25 Пример 8: [5-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



35 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
40 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 73% (чистота 92% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 417,8; МС(ESI⁻): 415,6.

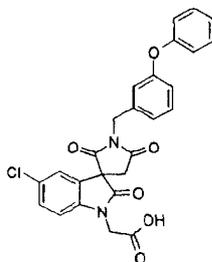
45 Пример 9: [5-хлор-1'-(1-нафтилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

50



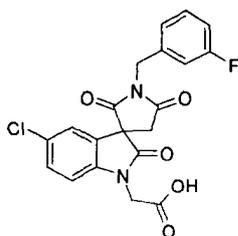
10 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде коричневой пены с выходом 76% (чистота 93,4% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 449,8; МС(ESI⁻): 447,6.

20 Пример 10: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



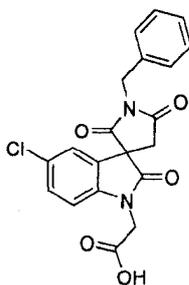
30 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде черного твердого вещества с выходом 72% (чистота 92% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 491,9; МС(ESI⁻): 489,8.

40 Пример 11: [5-хлор-1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 69% (чистота 91% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 417,8; МС(ESI⁻): 415,6.

Пример 12: Общая методика синтеза производных спироиндолинона общей формулы Ia, где R¹, R² и R³ имеют значения, указанные выше (Схемы 1, 6): (1'-Бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)уксусная кислота



Метод А:

Перемешиваемый раствор *трет*-бутилового эфира (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)-уксусной кислоты, промежуточное соединение 16 (800 мг, 1,76 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) охлаждали на ледяно-водяной бане и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,0 мл). После перемешивания при охлаждении в течение 30 минут смесь позволяли нагреться до температуры окружающей среды. Через 2 часа, тонкослойная хроматография (диоксид кремния; этилацетат/ петролейный простой эфир (40-60) [1:1]) показала незначительное осуществление реакции, поэтому добавляли еще трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Растворитель удаляли в вакууме и добавляли толуол (50 мл). Неочищенную (1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)уксусную кислоту удаляли путем фильтрации и промывали дополнительным количеством толуола (25 мл), затем петролейным простым эфиром (40-60) (25 мл). Очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью

этилацетата, и получали белое твердое вещество (401 мг, 57%), m.pt. 205-207°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ + DMSO(d₆); Me₄Si): 3,06 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,43 (s, 1H).
МС (ESI+) 399,9, (ESI-) 397,8

Метод В: (Путь А, Параллельный метод 1)

Стадия 1: Каждую трубку загружали *трет*-бутиловым эфиром (5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил)уксусной кислоты, промежуточное соединение 13 (73 мг, 0,2 ммоль), карбонатом калия (83 мг, 0,6 ммоль) и безводным *N,N*-диметилформамидом (2 мл). Добавляли подходящее алкилирующее средство (0,24 ммоль) и реакционные смеси перемешивали при 50°C в течение ночи (за исключением тех случаев, когда предполагают, что алкилирующее средство может быть менее стабильным, если реакции осуществляют при температуре окружающей среды). Если алкилирующее средство представляет собой *альфа*-метил бензилбромид или аналоги, то реакцию осуществляют в микроволновом реакторе CEM Discover при 150°C в течение 30 минут. В тех случаях, когда алкилирующее средство находится в виде гидрохлорида, то используют двойные нормальные количества карбоната калия. Каждую реакционную смесь обрабатывали путем добавления воды (около 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x5 мл (прибл.)). Экстракты упаривали в трубках с помощью Genevac HT4 в течение 2 часов при 60°C. После этого их использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Каждую партию неочищенных продуктов со Стадии 1 обрабатывали 10%(об./об.) раствором трифторуксусной кислоты в безводном дихлорметане (3 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 часов. К каждой реакционной смеси добавляли толуол (1 мл), магнитные перемешивающие шарики удаляли и растворители удаляли с помощью Genevac HT4, сначала в условиях "вакуумной рампы" при 45°C в течение 1 часа 50 минут и второй раз в полном вакууме при 50°C в течение 45 мин. В каждую трубку добавляли *N,N*-диметилформамид (1 мл) для растворения остатков, которые переносили в микротитровальный планшет для автоматической препаративной хроматографии с обращенной фазой.

Метод С: (Путь В, Параллельный метод 2)

Стадия 1: Реакционные сосуды загружали или 6-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 12 (300 мг, 1,198 ммоль), безводным *N,N*-диметилформамидом (2,5 мл) и *трет*-бутилатом калия (141 мг, 1,198 ммоль) или 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 11 (400 мг, 1,6 ммоль), безводным *N,N*-диметилформамидом (2,5 мл) и *трет*-бутилатом калия (188 мг, 1,6 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 40 минут, добавляли подходящее алкилирующее средство (1 экв.) и смеси перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Если алкилирующее средство находится в виде гидрохлорида, то его смешивали с дополнительным эквивалентом *трет*-бутилата калия в безводном *N,N*-диметилформамиде (1 мл), затем добавляли к реакционной смеси. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x25 мл). Объединенные экстракты высушивали ($MgSO_4$) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенные продукты, которые очищали путем флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества этилацетата. Продукты проверяли с помощью 1H ЯМР и при достаточной чистоте использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Каждую пробирку загружали соответствующим продуктом со Стадии 2 (0,2 ммоль) и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Добавляли *трет*-бутилат калия (25 мг, 0,22 ммоль), затем *трет*-бутил бромацетат (0,04 мл, 0,22 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 3 часов, смеси оставляли отстаиваться в течение 18 часов. Каждую реакционную смесь обрабатывали путем добавления вода (около 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x5 мл (прибл.)). Экстракты упаривали в трубках, используя Genevac НТ4 в течение 2 часов при 60°C. Их использовали на следующей стадии.

Стадия 3: завершающую стадию осуществляли, как описано для последней стадии (Стадия 2) метода В.

Метод D: (Путь В, Параллельный метод 3)

Стадия 1: Реакционные сосуды загружали или 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 9 (500 мг, 1,9 ммоль), безводным *N,N*-диметилформамидом (3 мл) и *трет*-бутилатом калия (235 мг, 1,9 ммоль) или 6-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 12 (300 мг, 1,2 ммоль), безводным *N,N*-диметилформамидом (2,5 мл) и *трет*-бутилатом калия (141 мг, 1,2 ммоль) или 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трионом, промежуточное соединение 11 (400 мг, 1,6 ммоль), безводным *N,N*-диметилформамидом (2,5 мл) и *трет*-бутилатом калия (188 мг, 1,6 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 40 минут, добавляли подходящее алкилирующее средство (1 экв.) и смеси перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Если алкилирующее средство находится в виде гидрохлорида, то его смешивали с дополнительным эквивалентом *трет*-бутилата калия в безводном *N,N*-диметилформамиде (1 мл), затем добавляли к реакционной смеси. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x25 мл). Объединенные экстракты высушивали ($MgSO_4$) и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенные продукты, которые очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния), элюируя с помощью простого петролейного эфира (40-60), содержащего возрастающие количества этилацетата. Продукты проверяли с помощью 1H ЯМР и при достаточной чистоте использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Предусматриваются две различные методики и каждая из них описана ниже:

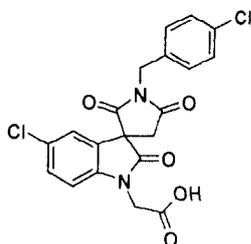
Каждую трубку загружали соответствующим продуктом со Стадии 1 (0,2 ммоль) и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Добавляли *трет*-бутилат калия (25 мг, 0,22 ммоль), затем *трет*-бутил 4-бромбутират (0,04 мл, 0,22 ммоль) и реакционные смеси нагревали при 50°C в течение 18 часов. Реакции обрабатывали путем добавления воды (около 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x5 мл (прибл.)). Экстракты упаривали в трубках, используя Genevac HT4 в течение 2 часов при 60°C. Их использовали на следующей стадии.

Каждую трубку загружали соответствующим продуктом со Стадии 1 (0,2 ммоль) и растворяли в безводном тетрагидрофуране (2 мл). Добавляли гидрид натрия

(60% дисперсия в масле, 9 мг, 0,22 ммоль) и, после перемешивания при температуре окружающей среды в течение 40 минут, добавляли *трет*-бутил акрилат (0,04 мл, 0,26 ммоль) и реакционные смеси нагревали при 30°C в течение 18 часов. Реакции обрабатывали путем добавления воды (около 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x5 мл (прибл.)). Экстракты упаривали в трубках, используя Genevac HT4 в течение 2 часов при 60°C. Их использовали на следующей стадии.

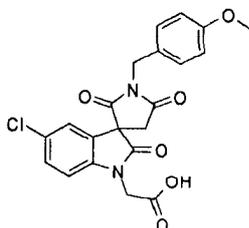
Стадия 3: завершающую стадию осуществляли, как описано для последней стадии (Стадия 2) метода В.

Пример 13: [5-хлор-1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заголовке соединения выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 58% (чистота 97% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 434,3; МС(ESI): 432,4.

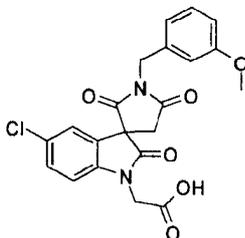
Пример 14: [5-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное

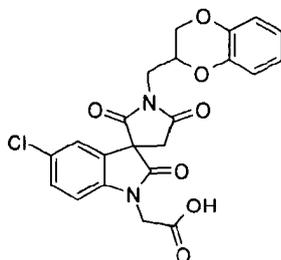
соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого
 твердого вещества с выходом 80% (чистота 97% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺):
 429,8; МС(ESI): 427,8.

5 Пример 15: [5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-
пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



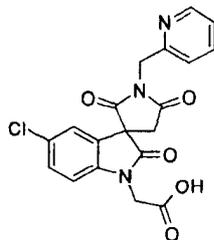
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах,
 приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества
 20 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого
 твердого вещества с выходом 75% (чистота 91% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺):
 25 429,8; МС(ESI): 427,8.

Пример 16: [5-хлор-1'-(2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметил)-2,2',5'-
триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах,
 40 приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества
 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого
 45 твердого вещества с выходом 70% (чистота 86% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺):
 434,3; МС(ESI): 432,4.

Пример 17: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-
пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



5

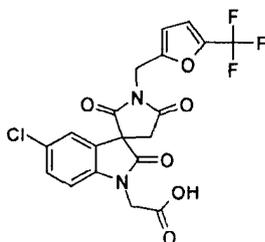
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 69% (чистота 91,2% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 400,8; МС(ESI⁻): 398,9.

10

15

Пример 18: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота

20



25

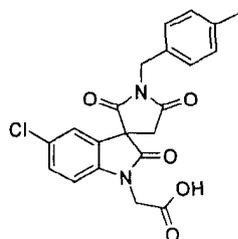
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде коричневого раствора с выходом 72% (чистота 96,7% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 457,8; МС(ESI⁻): 455,8.

30

35

Пример 19: [5-хлор-1'-(4-метилбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота

40

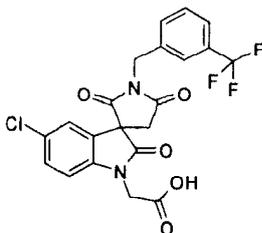


45

50

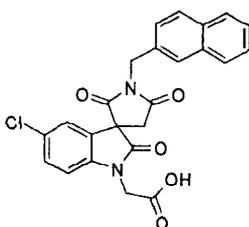
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде коричневого раствора с выходом 65% (чистота 88% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 413,8; МС(ESI⁻): 411,8.

Пример 20: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[3-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



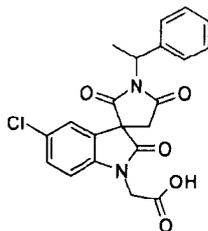
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого масла с выходом 58% (чистота 92% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 467,8; МС(ESI⁻): 465,6.

Пример 21: [5-хлор-1'-(2-нафтилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 74% (чистота 93% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 449,9; МС(ESI⁻): 447,9

Пример 22: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(1-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

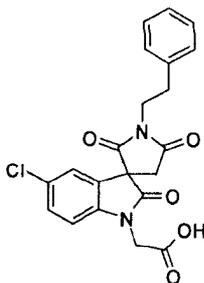


При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде оранжевого твердого вещества с выходом 26% (чистота 94,5% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 413,8; МС(ESI⁻): 411,7

15

20

Пример 23: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



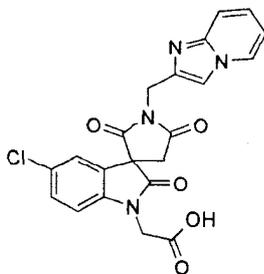
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде коричневого раствора с выходом 67% (чистота 96% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 413,8; МС(ESI⁻): 411,6

35

40

Пример 24: [5-хлор-1'-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

50



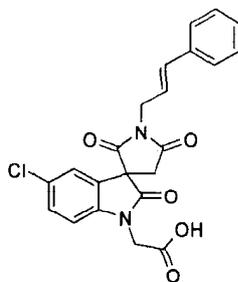
5

10 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное
15 соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде коричневого раствора с выходом 65% (чистота 95,9% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 439,8; МС(ESI⁻): 437,8

20

Пример 25: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

25



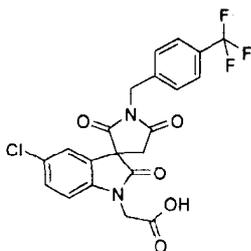
30

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества
35 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 60% (чистота 98% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 425,8; МС(ESI⁻): 423,6

40

Пример 26: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

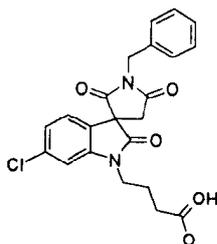
45



50

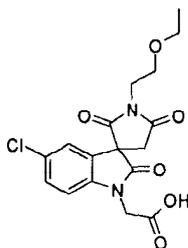
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 63% (чистота 92% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 467,7; МС(ESI⁻): 465,6

Пример 27: 4-(1'-бензил-6-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановая кислота



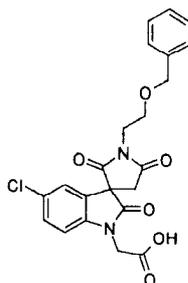
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод C), используя в качестве исходного вещества 6-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (промежуточное соединение 12), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 17% (чистота 90,4% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 427,9; МС(ESI⁻): 425,8

Пример 28: [5-хлор-1'-(2-этоксипропил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



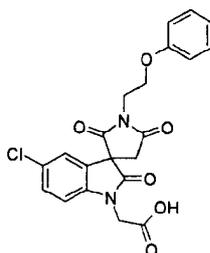
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 69% (чистота 89% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 381,8; МС(ESI⁻): 379,8

Пример 29: [1'-[2-(бензилокси)этил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



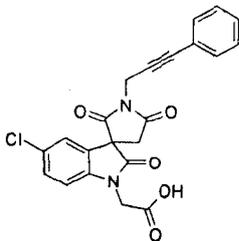
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заголовке соединения выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 65% (чистота 93% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 443,9; МС(ESI⁻): 441,8

Пример 30: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-феноксиэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заголовке соединения выделяли в виде бежевого твердого вещества с выходом 71% (чистота 91% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 429,8; МС(ESI⁻): 427,8

Пример 31: [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



5

10

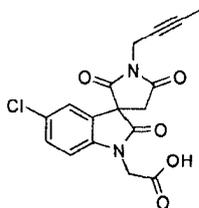
15

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде черного твердого вещества с выходом 56% (чистота 84,5% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 423,8; МС(ESI⁻): 421,7

20

Пример 32: (1'-бут-2-ин-1-ил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусная кислота

25



30

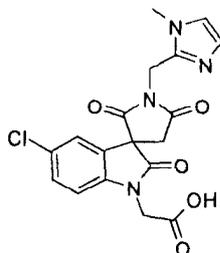
35

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 69% (чистота 94% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 361,7; МС(ESI⁻): 359,8

40

Пример 33: [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

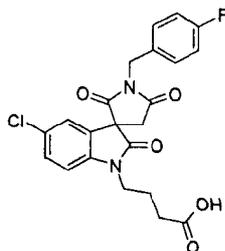
45



50

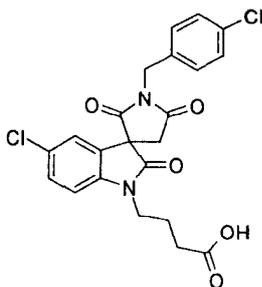
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 51% (чистота 87% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 403,7; МС(ESI⁻): 401,8

Пример 34: 4-[5-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде желтого твердого вещества с выходом 64% (чистота 82,2% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 445,7; МС(ESI⁻): 443,8

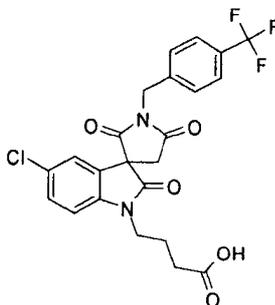
Пример 35: 4-[5-хлор-1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого

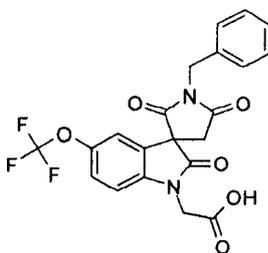
твердого вещества с выходом 62% (чистота 90% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 462,3; МС(ESI⁻): 460,2

5 Пример 36: 4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота



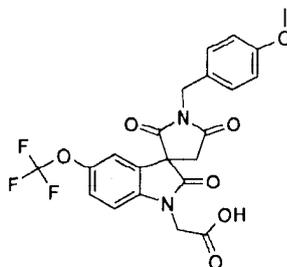
10
15
20 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод D), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заголовке соединения выделяли в виде светло-желтого
25 твердого вещества с выходом 60% (чистота 74,3% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 495,9; МС(ESI⁻): 493,8

30 Пример 37: [1'-бензил-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



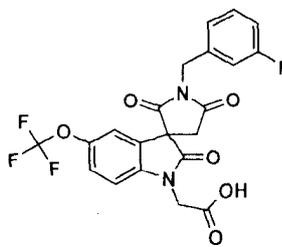
35
40 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 11), указанное в заголовке соединения выделяли в
45 виде белого твердого вещества с выходом 67% (чистота 96% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 449,5; МС(ESI⁻): 447,3

50 Пример 38: [1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



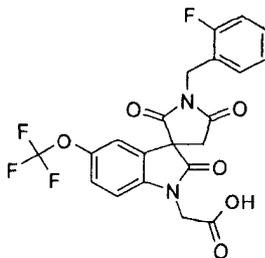
10 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион
 15 (Промежуточное соединение 11), указанное в заглавии соединение выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 74% (чистота 79% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 479,4; МС(ESI): 477,3

20 Пример 39: [1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота



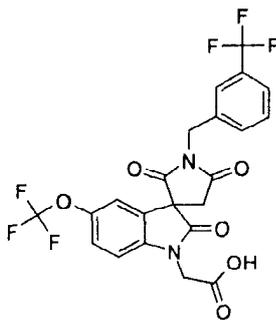
30 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион
 35 (Промежуточное соединение 11), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 73% (чистота 96,9% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 467,4; МС(ESI): 465,3

40 Пример 40: [1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота



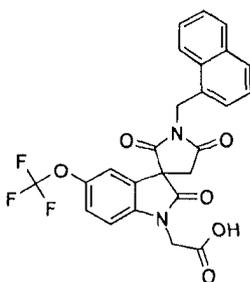
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 11), указанное в заглавии соединение выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 58% (чистота 97,3% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 467,4; МС(ESI⁻): 465,3

Пример 41: [2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)-1'-[3-(трифторметил)бензил]-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 11), указанное в заглавии соединение выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 68% (чистота 98,9% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 517,3; МС(ESI⁻): 515,3

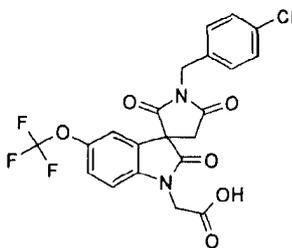
Пример 42: [1'-(1-нафтилметил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 11), указанное в заглавии соединение выделяли в

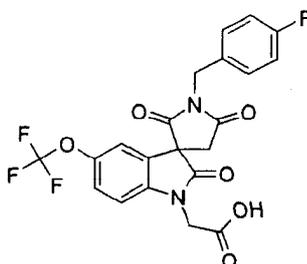
виде белого твердого вещества с выходом 65% (чистота 98,9% согласно ВЭЖХ).
 MC(ESI⁺): 499,5; MC(ESI⁻): 497,3

Пример 43: [1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



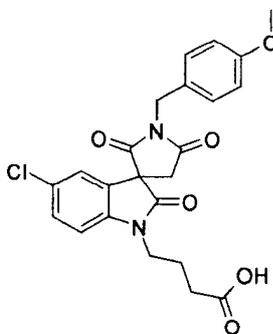
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 11), указанное в заголовке соединения выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 56% (чистота 71,8% согласно ВЭЖХ). MC(ESI⁺): 483,8; MC(ESI⁻): 481,7

Пример 44: [1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



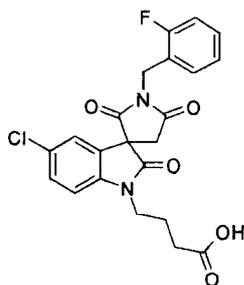
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-трифторметокси-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'-трион (Промежуточное соединение 11), указанное в заголовке соединения выделяли в виде белого твердого вещества с выходом 66% (чистота 82,7% согласно ВЭЖХ). MC(ESI⁺): 467,5; MC(ESI⁻): 465,2

Пример 45: 4-[5-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота



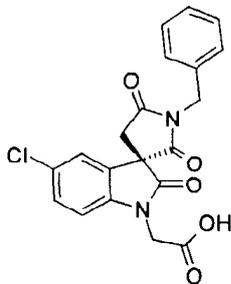
При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5,5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заголовке соединения выделяли в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 61% (чистота 100% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 457,9; МС(ESI⁻): 455,8

Пример 46: 4-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5,5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота



При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 12 (Метод С), используя в качестве исходного вещества 5-хлор-1Н-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5,5'-трион (Промежуточное соединение 9), указанное в заголовке соединения выделяли в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 54% (чистота 96,5% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 445,9; МС(ESI⁻): 443,6

Пример 47: [(3S)-1'-бензил-5-хлор-2,2',5,5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



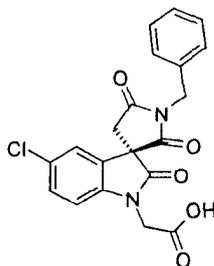
5

10 При осуществлении очистки на хиральной колонке ChiralPak-AD-H, элюируя с
помощью этанол:0,5% муравьиная кислота, примера 12 указанное в заглавии
соединение выделяли в виде белого твердого вещества (чистота 100% согласно
15 ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 399,8; МС(ESI⁻): 397,7; Время удерживания (хиральная
ВЭЖХ): 8,30 мин

15

Пример 48: [(3R)-1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-
20 1(2H)-ил]уксусная кислота

20



25

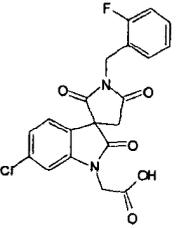
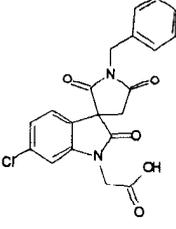
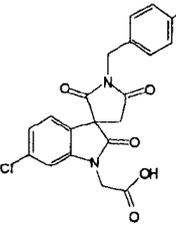
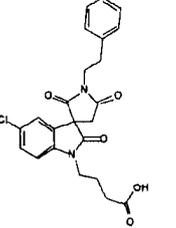
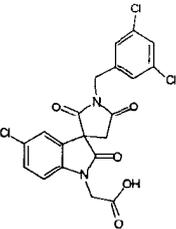
30 При осуществлении очистки на хиральной колонке ChiralPak-AD-H, элюируя с
помощью этанол:0,5% муравьиная кислота, примера 12, указанное в заглавии
соединение выделяли в виде белого твердого вещества (чистота 100% согласно
35 ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 399,8; МС(ESI⁻): 397,7; Время удерживания (хиральная
ВЭЖХ): 5,62 мин

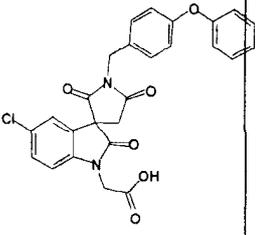
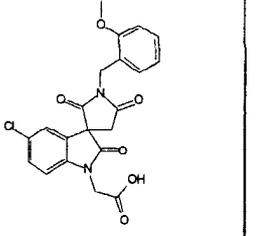
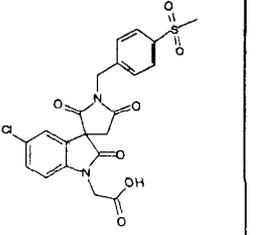
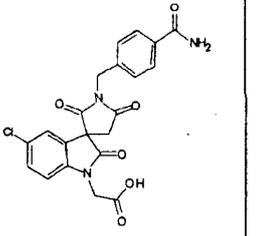
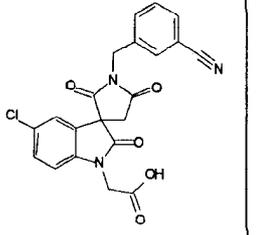
35

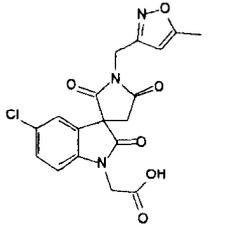
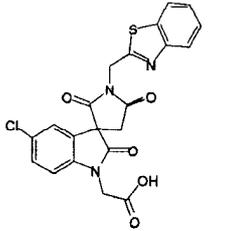
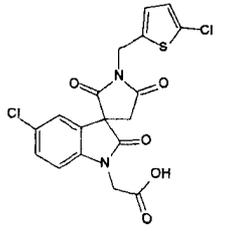
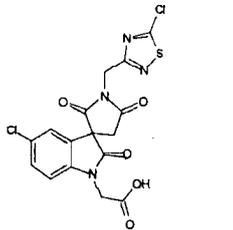
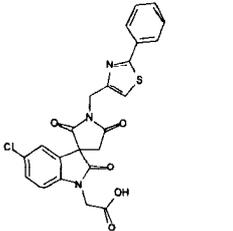
Примеры 49-108:

40 При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах,
приведенных в Примере 12 (Метод С), также получали следующие соединения.
Некоторые соединения представляют собой отдельные энантиомеры,
45 полученные при осуществлении очистки на хиральной колонке ChiralPak-AD-H,
элюируя с помощью этанола плюс 0,5% муравьиная кислота.

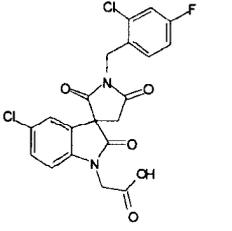
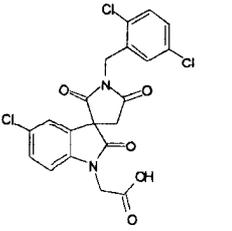
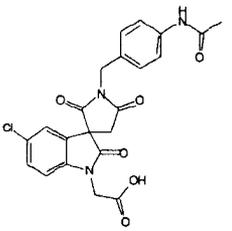
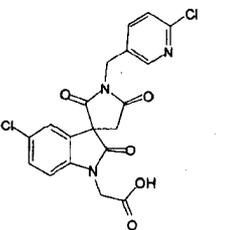
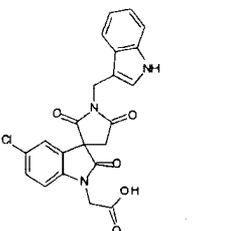
50

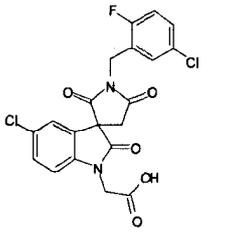
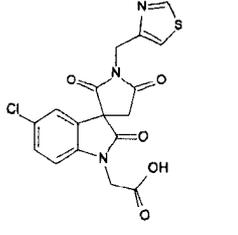
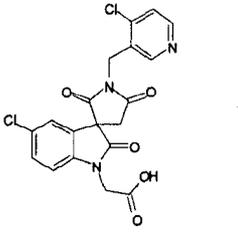
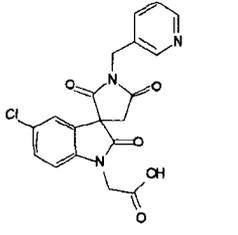
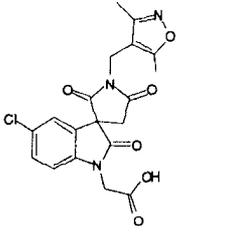
Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 10 49	[6-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		91,5	417,2 (ESI+) 415,1 (ESI-)
15 20 50	[6-хлор-1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		93,1	417,1 (ESI+) 415,1 (ESI-)
25 51	[6-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		77,6	417,1 (ESI+) 415,1 (ESI-)
30 35 52	4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота		74,5	441,2 (ESI+) 439,2 (ESI-)
40 45 53	[5-хлор-1'-(3,5-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		95,7	466 (ESI+) 464 (ESI-)

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 10 54	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(4-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		97,8	491 (ESI+) 489 (ESI-)
15 20 55	[5-хлор-1'-(2-метоксибензил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,8	429 (ESI+) 427 (ESI-)
25 56	[5-хлор-1'-[4-(метилсульфонил)бензил]-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		96,2	477 (ESI+) 475 (ESI-)
30 35 57	[1'-[4-(аминокарбонил)бензил]-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		87,1	442 (ESI+) 440 (ESI-)
40 45 58	[5-хлор-1'-(3-цианобензил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		84	442 (ESI+) 440 (ESI-)

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5	59 [5-хлор-1'-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		83,6	404 (ESI+) 402 (ESI-)
10	60 [1'-(1,3-бензотиазол-2-илметил)-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		83,5	456 (ESI+) 454 (ESI-)
15	61 [5-хлор-1'-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		82,1	439 (ESI+) 437 (ESI-)
20	62 [5-хлор-1'-[(5-хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		84,3	441 (ESI+) 439 (ESI-)
25	63 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		87,6	482 (ESI+) 480 (ESI-)

50

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 64 10	[5-хлор-1'-(2-хлор-4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		85,1	451 (ESI+) 449 (ESI-)
15 65 20	[5-хлор-1'-(2,5-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		89,1	467 (ESI+) 465 (ESI-)
25 66	[1'-[4-(ацетиламино)бензил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		85,6	456 (ESI+) 454 (ESI-)
30 67 35	[5-хлор-1'-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		88,5	434 (ESI+) 432 (ESI-)
40 68 45	[5-хлор-1'-(1H-индол-3-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		95,3	438 (ESI+) 436 (ESI-)

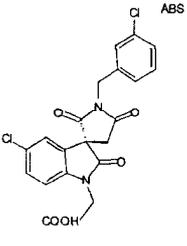
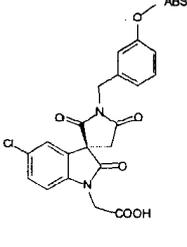
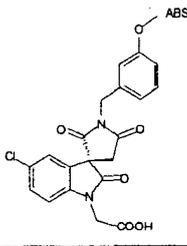
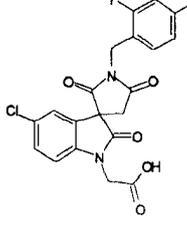
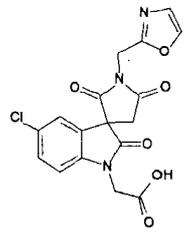
Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 69	[5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,9	451,3 (ESI+) 449,3 (ESI-)
10 15 70	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(1,3-тиазол-4-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		93,9	406 (ESI+) 404 (ESI-)
20 25 71	[5-хлор-1'-[(4-хлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		87,3	434 (ESI+) 432 (ESI-)
30 35 72	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-3-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		90,4	400 (ESI+) 398 (ESI-)
40 45 73	[5-хлор-1'-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,9	418 (ESI+) 416 (ESI-)

50

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 74	[1'-[(5- <i>трет</i> -бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,5	447 (ESI+)
10 75	[5-хлор-1'-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,2	447 (ESI+) 445 (ESI-)
15 20 76	[5-хлор-1'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		96,2	458 (ESI+) 456 (ESI-)
25 30 77	[5-хлор-1'-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		97,5	468 (ESI+) 466 (ESI-)
35 40 78	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-тиенилметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		85,3	405 (ESI+) 403 (ESI-)

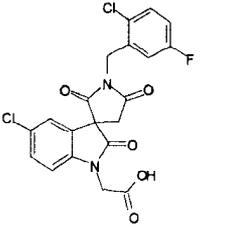
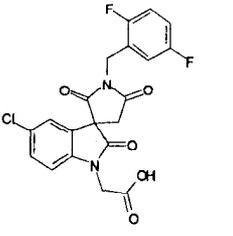
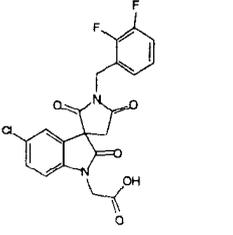
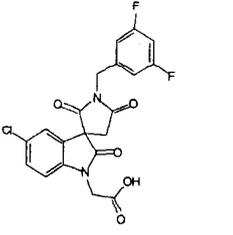
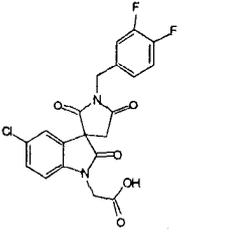
Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 79	[5-хлор-1'-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		87,5	460 (ESI+) 458 (ESI-)
15 80	[5-хлор-1'-(изохинолин-1-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		87,5	450 (ESI+) 448 (ESI-)
25 81	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		96,3	467 (ESI+) 465 (ESI-)
30 82	1'-бензил-5-хлор-1-(1H-тетразол-5-илметил)-2'H,5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'(1H)-трион		79,3	423 (ESI+) 421 (ESI-)
40 83	(3R)-[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99,1 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 7,21 мин)	433,3 (ESI+) 431,1 (ESI-)

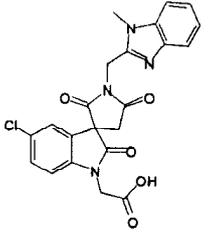
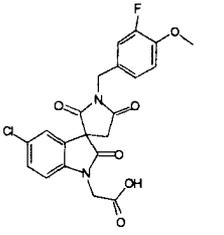
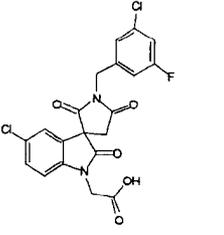
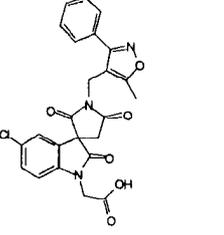
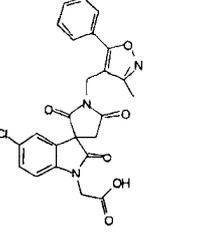
50

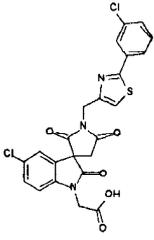
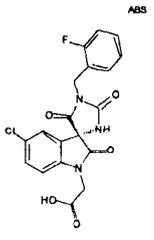
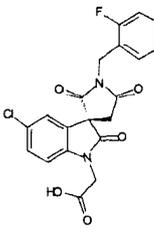
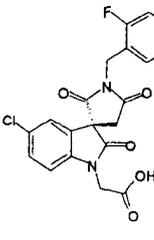
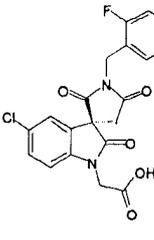
Пример	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 10 84	(3S)-[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99,7 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 10,98 мин)	433,5 (ESI+) 431,3 (ESI-)
15 20 85	(3R)-[5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99,8 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 5,88 мин)	429,4 (ESI+) 427,3 (ESI-)
25 30 86	(3S)-[5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 9,66 мин)	429,4 (ESI+) 427,2 (ESI-)
35 40 87	[5-хлор-1'-(2,4-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		93,6	435 (ESI+) 433 (ESI-)
45 50 88	[5-хлор-1'-(1,3-оксазол-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		97	390 (ESI+) 388 (ESI-)

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 89	[5-хлор-1'-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		97,4	444 (ESI+) 442 (ESI-)
15 90	[5-хлор-1'-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99,1	516 (ESI+) 514 (ESI-)
25 91	[5-хлор-1'-{[5-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,9	497 (ESI+) 495 (ESI-)
30 92	[5-хлор-1'-[(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,2	454 (ESI+) 452 (ESI-)
40 93	[5-хлор-1'-(3-фурилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		94,7	389 (ESI+) 387 (ESI-)

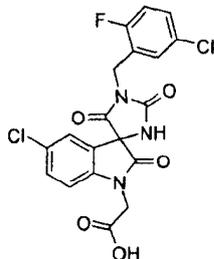
50

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 94	[5-хлор-1'-(2-хлор-5-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		97,8	451 (ESI+) 449 (ESI-)
15 95	[5-хлор-1'-(2,5-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,8	435 (ESI+) 433 (ESI-)
25 96	[5-хлор-1'-(2,3-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,3	435 (ESI+) 433 (ESI-)
35 97	[5-хлор-1'-(3,5-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,5	435 (ESI+) 433 (ESI-)
45 98	[5-хлор-1'-(3,4-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99,5	435 (ESI+) 433 (ESI-)

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 10 99	[5-хлор-1'-[(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота		97,9	453 (ESI+) 451 (ESI-)
15 20 100	[5-хлор-1'-(3-фтор-4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота		99,7	447 (ESI+) 445 (ESI-)
25 101	[5-хлор-1'-(3-хлор-5-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота		99,2	451 (ESI+) 449 (ESI-)
30 35 102	[5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота		99,5	480 (ESI+) 478 (ESI-)
40 45 103	[5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота		99,6	480 (ESI+) 478 (ESI-)

Пример.	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
5 10 104	[5-хлор-1'-{2-(3-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил}метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99	516(ESI+) 514 (ESI-)
15 20 105	(3R)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		99,5 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 5,10 мин)	417,2 (ESI+) 414,9 (ESI-)
25 106	(3S)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,8 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 6,60 мин)	417,3 (ESI+) 415,3 (ESI-)
30 35 107	(3S)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		95,8 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 6,27 мин)	451,3 (ESI+) 449,3 (ESI-)
40 45 108	(3R)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		98,2 (время удерживания хиральная ВЭЖХ 6,68)	451,3 (ESI+) 449,3 (ESI-)

Пример 109: [5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусная кислота



Охлажденный на льду раствор *трет*-бутил [5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]ацетата (168,00 мг; 0,33 ммоль) в ДХМ (4,00 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,00 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 4 часов, растворители упаривали. Два раза добавляли толуол и упаривали, получая указанное в заглавии соединение в виде бежевого твердого вещества с выходом 67,5 % (чистота 96,1% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 452,1; МС(ESI⁻): 454,4

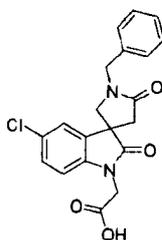
Примеры 110-112:

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 109, также получали следующие соединения, используя в качестве исходного вещества подходящие промежуточные соединения:

Пример	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
110	[5'-хлор-1-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]уксусная кислота		96,3	481,2 (ESI+) 479,9 (ESI-)
111	(1-бензил-5'-хлор-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил)уксусная кислота		97,3	400 (ESI+) 398 (ESI-)

Пример	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
112	[5'-хлор-1-(2-фторбензил)-2,2',5-триоксоспиро[имидазол-4,3'-индол]-1'(2H)-ил]уксусная кислота		93,6	417,9 (ESI+) 416,1 (ESI-)

Пример 113: [5-хлор-1'-фторбензил-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



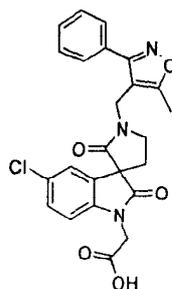
Охлажденный на льду раствор *трет*-бутил [5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетата, промежуточное соединение 33 (110 мг; 0,25 ммоль) в ДХМ (8,00 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,00 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов, растворители удаляли в вакууме. Два раза добавляли толуол и удаляли в вакууме, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества с выходом 95% (чистота 99,8% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 358,3; МС(ESI⁻): 356,3

Примеры 114-116:

При осуществлении взаимодействий, как описано в общих методах, приведенных в Примере 113, также получали следующие соединения, используя в качестве исходного вещества подходящее промежуточное соединение:

Пример	Название	Структура	ВЭЖХ чистота (%)	МС
114	[5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		94,8	466,3 (ESI+) 464,5 (ESI-)
115	[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		91,5	403,2 (ESI+) 401,0 (ESI-)
116	[5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота		96,3	437,1 (ESI+) 435,1 (ESI-)

Пример 117: [5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота



Охлажденный на льду раствор *трет*-бутил [5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]ацетата, промежуточное соединение 42 (80,00 мг; 0,15 ммоль) в ДХМ (8,00 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,00 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов, растворители удаляли в вакууме. Два раза добавляли толуол и удаляли в вакууме, получая указанное в заглавии

соединение в виде белого твердого вещества с выходом 91% (чистота 96,3% согласно ВЭЖХ). МС(ESI⁺): 466,3; МС(ESI): 464,4

Пример 118: Приготовление лекарственных препаратов

Следующие примеры препаратов иллюстрируют характерные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, которые его не ограничивают.

Препарат 1 – Таблетки

Спиро-индолинон формулы (I) смешивали в виде безводного порошка с безводным желатиновым связующим приблизительно в массовом соотношении 1:2. В качестве смазывающего вещества добавляли небольшое количество стеарата магния. Смесь формировали в таблетки 240-270 мг (80-90 мг активного спиро-индолинонового соединения на таблетку) в таблетировочном прессе.

Препарат 2 – Капсулы

Спиро-индолинон формулы (I) смешивали в виде безводного порошка с крахмальным разбавителем приблизительно в массовом соотношении 1:1. Смесь наполняли в капсулы 250 мг (125 мг активного спиро-индолинонового соединения на капсулу).

Препарат 3 – Жидкость

Спиро-индолинон формулы (I) (1250 мг), сахарозу (1,75 г) и ксантановую камедь (4 мг) гомогенизировали, пропускали через сито № 10 меш U.S., и затем смешивали с предварительно приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и натрийкарбоксиметилцеллюлозы (11:89, 50 мг) в воде. Бензоат натрия (10 мг), ароматизатор и краситель разводили водой и добавляли при перемешивании. Затем добавляли достаточное количество воды для получения общего объема 5 мл.

Препарат 4 – Таблетки

Спиро-индолинон формулы (I) смешивали в виде безводного порошка с безводным желатиновым связующим приблизительно в массовом соотношении 1:2. В качестве смазывающего вещества добавляли небольшое количество стеарата магния. Смесь формировали в таблетки 450-900 мг (150-300 мг активного спиро-индолинонового соединения) в таблетировочном прессе.

Препарат 5 – Инъекция

Спиро-индолинон формулы (I) растворяли в буферной стерильной физиологической инъектируемой водной среде до концентрации приблизительно 5 мг/мл.

Биологические исследованияПример 119: Конструирование pSEP4-hCRTN2 экспрессионного вектора млекопитающих

кДНК CRTN2 человека амплифицировали путем ПЦР, используя библиотеку кДНК мочевого пузыря человека в качестве матрицы и специфические праймеры, содержащие рестрикционные сайты HindIII и BamHI для клонирования в векторе pSEP4 (Invitrogen). Конструирование вектора более подробно описано в Sawyer и др., Br. J. Pharmacol 2002, 137, 1163-72. Нуклеотидная последовательная клонированной кДНК была идентична ранее описанной hCRTN2 последовательности (Nagata и др., 1999, J. Immunol. 162, 1278-1286).

Пример 120: Создание клеточной линии pSEP4-hCRTN2-HEK293 (EBNA)

Клетки HEK293 (EBNA) трансфектировали конструкцией pSEP4-hCRTN2 с помощью кальций-фосфатной методики. Клетки поддерживали в культуре при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в среде Игла, модифицированной Дульбекко F12 (Invitrogen), содержащей 10% инактивированную нагреванием fetalную телячью сыворотку (TerraCell International, Canada), 2 mM глутамин, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Invitrogen). Через 48 часов после трансфекции клетки выращивали в присутствии 300 мкг/мл гигромицина В (Invitrogen) в течение 4 недель и резистентные к антибиотику клетки амплифицировали для получения клеточных мембран.

Пример 121: Получение мембран, экспрессирующих hCRTN2

Прикрепленные HEK293 (EBNA) клетки, экспрессирующие hCRTN2, культивировали в колбах для культуры клеток объемом 225 см² (Corning, USA) в 30 мл среды. После двукратного промывания фосфатно-солевым буферным раствором (PBS), клетки собирали в 10 мл PBS, содержащего 1 mM EDTA, центрифугировали при 500 x g в течение 5 мин при 4°C и замораживали при –

80°C. Осадок после центрифугирования повторно суспендировали в 50 mM Трис-
HCl, pH 7,4, 2 mM EDTA, 250 mM сахарозы, коктейльные таблетки, содержащие
ингибитор протеазы, (полные без EDTA, Roche, Germany) и инкубировали в
5 течение 30 мин при 4°C. Клетки разрушали путем кавитации азотом (Parr
Instruments, USA) при 4°C (800 фунтов на квадратный дюйм. в течение 30
минут), и центрифугировали при 500 x g в течение 10 мин. при 4°C. Осадок
10 после центрифугирования, содержащий остатки ядер и клеток, отбрасывали и
супернатант центрифугировали 60 мин при 4°C при 45000 x g. Осадок после
центрифугирования, содержащий мембраны, повторно суспендировали в буфере
15 для хранения (10 mM HEPES/КОН pH 7,4, 1 mM EDTA, 250 mM сахараза,
коктейльные таблетки, содержащие ингибитор протеазы), используя
гомогенизатор Даунса и замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C.

20 Пример 122: Исследование связывание радиоактивно меченного лиганда

Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют связывание PGD₂ с
его рецептором CRTN2. Ингибирующая активность может быть изучена с
помощью исследования связывания радиоактивно меченного лиганда (Sawyer и
25 др., Br. J. Pharmacol 2002, 137, 1163-72). Исследования связывания радиоактивно
меченного лиганда осуществляли при комнатной температуре в буфере для
связывания (10 mM HEPES/КОН pH 7,4, 10 mM MnCl₂, с коктейльными
30 таблетками, содержащими ингибитор протеазы), содержащем 1,5 нМ [³H]PGD₂
(Amersham, 156 Ки/ммоль), и 10 мкг hCRTN2 HEK293 (EBNA) белка клеточной
мембраны в конечном объеме 100 мкл в планшетах на 96 лунок (Corning, USA).
35 Неспецифическое связывание определяли в присутствии 1 мкМ PGD₂ (Cayman,
USA). Конкурирующие спиро-индолиноны разводили в диметилсульфоксиде
таким образом, чтобы общий объем диметилсульфоксида поддерживать
40 постоянным при 1% диметилсульфоксида (Me₂SO) Готовили серийные
разведения 100 мкМ и 100 пМ. Добавляли 10 мкл каждого из этих спиро-
индолиноновых маточных растворов. Инкубацию (60 мин при комнатной
температуре) заканчивали путем быстрой фильтрации через 96 лунок
45 гидрофобных GF/C Unifilter планшет (Whatman, USA). Фильтры промывали два
раз 250 мкл Трис-HCl pH 7,4, 10 mM MnCl₂, и оставшийся радиоактивно
меченный лиганд, связанный с фильтрами, смешивали до 100 мкл жидкого
50 сцинтилляционного коктейля (Optiphase SupermIX, Perkin Elmer, USA) и

связанную активность рассчитывали путем подсета импульсов оставшегося радиоактивно меченного лиганда с помощью сцинтилляционного счетчика 1450 Micro-beta (Wallac, UK). Тестировали следующие характерные соединения. Все они ингибировали связывание PGD₂ с CRTH2 более чем на 70%.

(1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусная кислота

(1'-бензил-5-фтор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусная кислота

4-(1'-аллил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановая кислота

[5-хлор-1'-(2-метоксиэтил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

4-(1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановая кислота

(1'-бензил-5-метокси-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусная кислота

[5-фтор-1'-[(2-метоксиэтокси)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота

4-(1'-аллил-5-фтор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановая кислота

4-(1'-бензил-5-фтор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановая кислота

Пример 123: Определение K_i (исследование связывание радиоактивно меченного лиганда)

Значения K_i определяли путем исследования равновесного состояния конкурирующего связывания против [³H]PGD₂. Значения K_i рассчитывали согласно нижеприведенной формуле и они представляли собой средние значения по меньшей мере трех независимых опытов дозозависимого ответа. Значения K_i позволяли получить концентрации лиганда, необходимые для ингибирования 50% связывания [³H]PGD₂ с CRTH2.

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{концентрация лиганда}] / K_d)$$

Все опыты осуществляли в планшетах на 96 лунок, в конечном объеме 100 мкл в соответствии с вышеописанным фильтрационным исследованием. Концентрации мембран и $3[H]PGD_2$, а также положительные и отрицательные контроли были идентичны условиям, описанным выше.

В одном варианте осуществления, спиро-производные согласно настоящему изобретению ингибируют CRTH2 при концентрации $<10\mu\text{M}$. В другом варианте осуществления, спиро-производные согласно настоящему изобретению ингибируют CRTH2 при концентрации $<1\mu\text{M}$. В предпочтительном варианте осуществления, спиро-индолиноны согласно настоящему изобретению ингибируют CRTH2 при концентрации $<0,1\mu\text{M}$.

Значения K_i характерных соединений приведены в таблице 1. Можно сделать вывод, что указанные соединения в соответствии с формулой (I) проявляют существенное ингибирование связывания PGD_2 с CRTH2.

Таблица 1

№ соединения	Название	K_i (нМ)
1	[5-хлор-1'-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	39
3	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(хиолин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	93
4	[5-хлор-1'-(4-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	89
5	[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	73
6	[5-хлор-1'-(3,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	100
10	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	148
16	[5-хлор-1'-(2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	213
17	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	170

№ соединения	Название	K_i (нМ)
5 18	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил} спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	270
23	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	267
10 24	[5-хлор-1'-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	705
25	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	768
15 28	[5-хлор-1'-(2-этоксиэтил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	1031
20 29	[1'-[2-(бензилокси)этил]-5-хлор-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	1129
32	[5-хлор-1'-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	1817
25 35	4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановая кислота	681
54	[5-хлор-1'-(2-метоксибензил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	153
30 75	[5-хлор-1'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	510
35 76	[5-хлор-1'-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	12
77	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-тиенилметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	75
40 78	[5-хлор-1'-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	101
45 103	[5-хлор-1'-{[2-(3-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	6
104	[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	24
50 105	[5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-спиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусная кислота	16

№ соединения	Название	K_i (нМ)
5 106	[5'-хлор-1-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]уксусная кислота	1120
107	(1-бензил-5'-хлор-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил)уксусная кислота	300
10 108	[5'-хлор-1-(2-фторбензил)-2,2',5-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'Н)-ил]уксусная кислота	4,8
109	(3R)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	28
15 110	(3S)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	8,4
111	(3S)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	470
20 112	(3R)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	150
25 113	(1'-бензил-5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил)уксусная кислота	630
114	[5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	3,4
30 115	[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	140
35 116	[5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2Н)-ил]уксусная кислота	22

Пример 124: Исследование связывания [35 S]ГТФ γ S

Исследование [35 S]ГТФ γ S оценивает повышение обмена гуаниновыми нуклеотидами на G-белках в клеточных мембранах, что является результатом связывания агониста (PGD2) с CRTH2. За этим процессом можно наблюдать в условиях *in vitro* путем инкубирования клеточных мембран, содержащих G-белки и CRTH2 с ГДФ и [35 S]ГТФ γ S, радиоактивно меченным, устойчивым к гидролизу аналогом ГТФ (см., Harrison и др., Life Sciences 74, 489-508, 2003). Добавление спиро-индолинона приводит к связыванию с CRTH2 и, таким образом, к ингибированию связывания агониста, что может наблюдаться как ингибирование стимуляции ГТФ/ГДФ обмена.

Условия исследования были идентичны условиям исследования связывания радиоактивно меченного лиганда, как описано в Примере 21. Исследование связывания $[^{35}\text{S}]\text{ГТФ}\gamma\text{S}$ осуществляли при 30°C при незначительном взбалтывании в сцинтилляционных белых полистирольных планшетах на 96 лунок (Perkin Elmer, USA), в конечном объеме 200 мкл, содержащих 2% диметилсульфоксида (Me_2SO). Спино-производные инкубировали в 20 мМ НЕРЕС/КОН pH 7,4, 10 мМ MgCl_2 , 10 мкг/мл сапонины, 3 мкМ ГДФ, 150 мМ NaCl, содержащем 10 мкг мембран, экспрессирующих hCRTN2 рецептор (Euroscreen, Belgium) в течение 10 мин. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ ГТФ γ S. Образцы инкубировали в течение 30 минут в присутствии возрастающих концентраций PGD₂ для определения активности агониста, или с 80 нМ PGD₂ для определения активности антагониста, соответственно. Затем в каждый образец добавляли 0,15 нМ $[^{35}\text{S}]\text{ГТФ}\gamma\text{S}$ и после инкубирования в течение 30 мин реакции останавливали путем центрифугирования при 1000 x g, при 4°C в течение 10 мин. Супернатант удаляли и связывание $[^{35}\text{S}]\text{ГТФ}\gamma\text{S}$ определяли с помощью сцинтилляционного счетчика 1450 Micro-beta. Данные анализировали с помощью "Prism" (программное обеспечение GraphPad, Inc. San Diego, USA). Определение значений IC₅₀ (то есть количества, необходимого для достижения 50% ингибирования связывания (в мкМ)), осуществляли в планшетах на 96 лунок, в конечном объеме 100 мкл согласно вышеописанному фильтрационному исследованию. Концентрации мембран и радиоактивно меченных лигандов, а также положительные и отрицательные контроли были идентичны условиям, используемым и описанным выше в Примерах 122 и 123.

Значения IC₅₀ характерных соединений приведены в таблице 2. Можно сделать вывод, что указанные соединения в соответствии с формулой (I) проявляют существенное ингибирование связывания PGD₂ с CRTN2.

Таблица 2

№ соединения	Название	K _i (нМ)
1	[5-хлор-1'-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	198

№ соединения	Название	K_i (нМ)
2	[5-хлор-1'-(2,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	80
3	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(хинолин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	200
4	[5-хлор-1'-(4-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	305
5	[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	90
10	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	95
16	[5-хлор-1'-(2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	370
17	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	980
18	[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	420
76	[5-хлор-1'-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	1300
103	[5-хлор-1'-{[2-(3-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	46
104	[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусная кислота	190
107	(1-бензил-5'-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2H)-ил]уксусная кислота	72

Пример 125: CHS модель

Модель контактной гиперчувствительности можно использовать для оценки терапевтической эффективности спиро-производных при воспалении кожи, опосредованном Т-клетками. Эта модель хорошо разработана для характеристики действия соединений для дерматологических показаний, таких как псориаз и аллергический контактный дерматит (Xu и др. J Exp Med. 183,

1001-12, 1996). Оно включает фазу сенсибилизации и последующую стимуляцию антигеном (DNFB, 2,4-динитрофторбензол). Это приводит к воспалению кожи с образованием отека и клеточной инфильтрации в коже. Отек можно измерить с помощью штангенциркуля в участке стимуляции антигеном (ухо мышей). Внутривенное или пероральное введение с 10% Labrasol в качестве наполнителя соединений согласно изобретению за 30 мин до стимуляции с DNFB приводит к снижению опухоли, и, следовательно, уменьшает воспаление в коже по сравнению с положительным контролем, получавшим только наполнитель перед стимуляцией антигеном. Отрицательные контрольные животные мышей не подвергали сенсибилизации, но стимулировали DNFB, следовательно, не происходило воспаления, зависящего от Т-клеток, и не образовывалось отека. Мышей Balb/c получали от CharlesRiver (Calcco, Italy). Животных выдерживали в стандартных условиях содержания лабораторных животных. Лечение начинали после достижения среднего возраста 8 - 12 недель. DNFB (2,4-динитрофторбензол) получали от Sigma-Aldrich (St.Louis, MO USA).

Сенсибилизация и стимуляция CHS с помощью DNFB

Мышей сенсибилизировали и стимулировали для проявления CHS к DNFB. После фазы сенсибилизации осуществляли фазу стимуляции антигеном. DNFB разводили в ацетоне/оливковом масле (4/1) непосредственно перед использованием. Мышей сенсибилизировали к DNFB путем нанесения 25 мкл 0,5%DNFB раствора на побритую кожу спины. Через 5 дней, 10 мкл 0,2% DNFB наносили на обе стороны правого уха (стимуляция антигеном). За толщиной уха наблюдали на 6-ой день (1-ый день после стимуляции) с помощью штангенциркуля (Mitutoyo, Milan, Italy). Припухлость уха рассчитывали как $((T_n - T_5)_{\text{правого уха}} - (T_n - T_5)_{\text{левого уха}})$, где T_n и T_5 представляют собой толщину уха в день n исследования и за 5 дней до стимуляции, соответственно.

Результаты для двух характерных соединений приведены ниже.

Соединение 83 (введение 60 мг/кг; перорально) вызывает уменьшение припухлости уха на 40%.

Соединение 105 (введение 60 мг/kg; перорально) вызывает уменьшение припухлости уха на 55%.

Пример 126: Модель проницаемости сосудов, индуцированной DK-PGD₂, у мышей

Этот тест описан в Takeshita и др. (2004). Мышам Balb/c (Elevage Janvier) (возраст 8 недель) внутрикожно вводили DK-PGD₂ (10 мкг в 30 мкл) в их побритые спины и внутривенно вводили раствор эванс-голубой (25 мг/кг) через 30 мин после введения тестируемых молекул (спиро производное). Через девяносто минут после стимуляции животных умертвляли. Кожу спины удаляли и брали образцы крови. Экстравазатный краситель (диаметр пункции: 5 мм) экстрагировали с помощью 0,2 мл формамида и количественно определяли с помощью флуоресценции (E1: 585 нм, E2: 660 нм). Соотношение проникания из сосудов в ткани эванс-голубого выражали следующим образом: кожа/сыворотка X 1000.

Значения ингибирования в процентах проницаемости сосудов для характерных соединений (в дозе 30 мг/кг) приведены в таблице 3.

Таблица 3

<i>№ соединения</i>	<i>Ингибирование (%)</i>
83	77
105	60
109	38
111	65
112	61
113	55
114	44
115	45
116	51

Перечень процитированной литературы

Cosmi и др. (2000) Eur. J. Immunol. 30, 2972-2979

Bush, R.K., Georgitis J.W., Handbook of asthma and rhinitis. 1-ая ред. (1997), Abingdon: Blackwell Science. 270

Harrison и др.(2003) Life Sciences 74, 489-508

Hirai и др. (2001) J Exp. Med. 193, 255-261

Lewis и др. (1982) J. Immunol. 129, 1627

5 Matsuoka и др. (2000) Science 287, 2013-2017

Nagata и др. (1999) J. Immunol. 162, 1278-1286

Sawyer и др. (2002) Br. J. Pharmacol. 137, 1163-1172

10 Takeshita и др. (2004) International Immunol, 16, 947-959.

Woodward и др. (1990) Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 31, 138-146

15 Woodward и др. (1993) Eur. J. Pharmacol. 230, 327-333

Xu и др. (1996) J Exp Med. 183, 1001-12

WO 04/106302

20 WO 04/096777

WO 04/035543

25 WO 04/032848

WO 05/007094

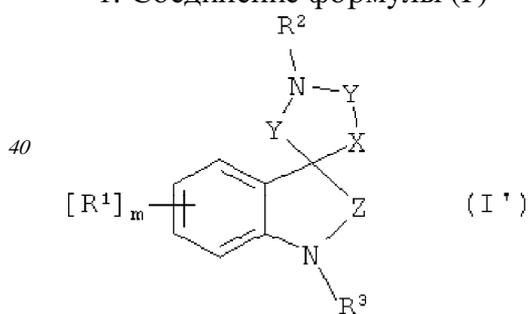
WO 04/108692

30 WO 04/108717

WO 05/102338

Формула изобретения

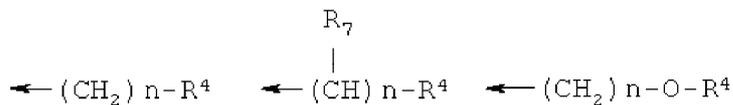
35 1. Соединение формулы (I')



где R¹ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкокси, галоген;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4;

50 R² представляет собой A; где A выбран из группы, включающей A1, A2, A3, A4 и A5:



5 A1 A2 A3



10 A4 A5

где каждый n представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 или 4; где

15 R^4 выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_6 - C_{10} -арил и 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, который может быть конденсирован с бензольным кольцом;

каждый R^4 независимо может быть замещен одной или несколькими группами R^6 ;

20 каждый R^6 независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арил, C_6 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, циано, галоген, аминокарбонил, C_1 - C_6 -ациламино, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, тригалоген- C_1 - C_6 -алкил, -O-фенил, где фенил может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена и C_1 - C_6 -алкокси;

25 R^7 представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

R представляет собой B, где

B представляет собой: $\leftarrow (\text{CH}_2)_n - \text{R}^5$

где n представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 или 4; где

30 R^5 представляет собой карбокси, тетразол;

X представляет собой CH_2 или NH;

каждый Y независимо представляет собой C(O) или CH_2 ; и

Z представляет собой C(O);

35 а также его геометрические изомеры, оптически активные формы, такие как энантиомеры, диастереомеры, его рацематные формы, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п.1, где R^1 представляет собой галоген или галоген- C_1 - C_6 -алкокси.

40 3. Соединение по п.2, где R^1 представляет собой галоген и m представляет собой 1 или 2.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой A1 и n представляет собой 1.

45 5. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой CH_2 .

6. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой NH.

7. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

[5-хлор-1'-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

50 [5-хлор-1'-(2,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(хинолин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

- [5-хлор-1'-(4-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 5 [5-хлор-1'-(3,4-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 10 [5-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(1-нафтилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 15 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 20 [5-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 25 [5-хлор-1'-(2,3-дигидро-1,4-бенздиоксин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-2-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 30 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(4-метилбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[3-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 35 [5-хлор-1'-(2-нафтилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(1-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 40 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 45 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 50 4-(1'-бензил-6-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)бутановую кислоту,
- [5-хлор-1'-(2-этоксиэтил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,

- [1'-[2-(бензилокси)этил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-феноксипропил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ⁵ [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- (1'-бут-2-ин-1-ил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ¹⁰ [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 4-[5-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановую кислоту,
- ¹⁵ 4-[5-хлор-1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановую кислоту,
- 4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[4-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановую кислоту,
- [1'-бензил-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ²⁰ [1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ²⁵ [1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)-1'-[3-(трифторметил)бензил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ³⁰ [1'-(1-нафтилметил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [1'-(4-хлорбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксо-5-(трифторметокси)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ³⁵ 4-[5-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановую кислоту,
- 4-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановую кислоту,
- ⁴⁰ [(3S)-1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [(3R)-1'-бензил-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ⁴⁵ [6-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [6-хлор-1'-(3-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- ⁵⁰ [6-хлор-1'-(4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 4-[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-фенилэтил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]бутановую кислоту,

- [5-хлор-1'-(3,5-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(4-феноксibenзил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил] уксусную кислоту,
- 5 [5-хлор-1'-(2-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-[4-(метилсульфонил)бензил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 10 [1'-[4-(аминокарбонил)бензил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(3-цианобензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 15 [5-хлор-1'-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [1'-(1,3-бензотиазол-2-илметил)-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 20 [5-хлор-1'-[(5-хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 25 [5-хлор-1'-(2-хлор-4-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(2,5-дихлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 30 [1'-[4-(ацетиламино)бензил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-(1H-индол-3-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 35 [5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(1,3-тиазол-4-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 40 [5-хлор-1'-[(4-хлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(пиридин-3-илметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 45 [5-хлор-1'-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [1'-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-5-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- 50 [5-хлор-1'-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,
- [5-хлор-1'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-(2-тиенилметил)спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

5 [5-хлор-1'-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(изохинолин-1-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

10 [5-хлор-2,2',5'-триоксо-1'-[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

1'-бензил-5-хлор-1-(1H-тетразол-5-илметил)-2'H,5'H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2,2',5'(1H)-трион,

15 (3R)-[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(3S)-[5-хлор-1'-(3-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

20 (3R)-[5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(3S)-[5-хлор-1'-(3-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(2,4-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

25 [5-хлор-1'-(1,3-оксазол-2-илметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

30 [5-хлор-1'-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-{[5-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

35 [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(3-фурилметил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

40 [5-хлор-1'-(2-хлор-5-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(2,5-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(2,3-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

45 [5-хлор-1'-(3,5-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(3,4-дифторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

50 [5-хлор-1'-[(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(3-фтор-4-метоксибензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(3-хлор-5-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-{[2-(3-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(3R)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5'-хлор-1-(5-хлор-2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусную кислоту,

[5'-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2',5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусную кислоту,

(1-бензил-5'-хлор-2,2',5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил)уксусную кислоту,

[5'-хлор-1-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[имидазолидин-4,3'-индол]-1'(2'H)-ил]уксусную кислоту,

(3R)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(3S)-[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(3S)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(3R)-[5-хлор-1'-(2-фтор-5-хлорбензил)-2,2',5'-триоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

(1'-бензил-5-хлор-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил)уксусную кислоту,

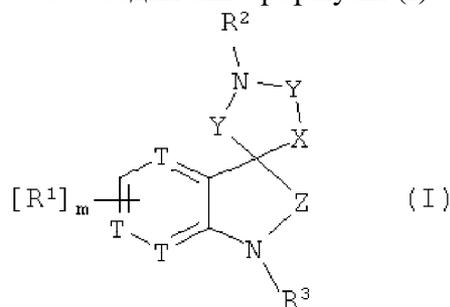
[5-хлор-1'-[(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту,

[5-хлор-1'-(5-хлор-2-фторбензил)-2,5'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)-ил]уксусную кислоту, и

[5-хлор-1'-[(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)метил]-2,2'-диоксоспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1(2H)].

8. Соединение формулы (I)



а также его геометрические изомеры, его оптически активные формы, такие как энантиомеры, диастереомеры, его рацематные формы, или его фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, галоген- C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкокси, галоген;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^2 представляет собой А;

R^3 представляет собой В;

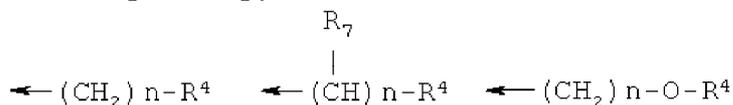
R^4 выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_6 - C_{10} -арил и 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, который может быть конденсирован с бензольным кольцом; где каждый R^4 независимо может быть замещен одной или несколькими группами R^6 ;

R^5 представляет собой карбокси;

R^6 выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арил, C_6 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 -алкил, циано, галоген, аминокарбонил, C_1 - C_6 -ациламино, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, тригалоген- C_1 - C_6 -алкил, -О-фенил, где фенил может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена и C_1 - C_6 -алкокси;

R^7 представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

А выбран из группы, включающей А1, А2, А3, А4 и А5:



А1

А2

А3



А4

А5

где каждый n представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2, 3, 4;

В представляет собой $\leftarrow (CH_2)_n - R^5$;

где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4;

Т представляет собой СН;

каждый Y независимо представляет собой C(O) или CH_2 ;

X представляет собой CH_2 или NH; и

Z представляет собой C(O);

для применения в качестве лекарственного средства для лечения и/или предотвращения аллергического заболевания и воспалительных дерматозов.

9. Соединение по п.8, где R^1 представляет собой или галоген или галоген- C_1 - C_6 -алкокси.

10. Соединение по п.9, где R^1 представляет собой галоген.

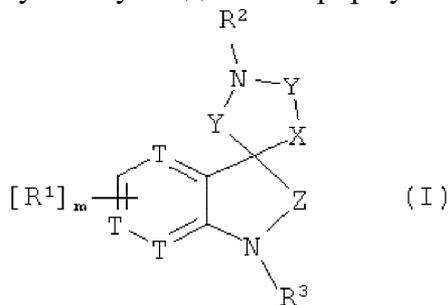
11. Соединение по любому из пп.8-10, где R^2 представляет собой А1 и n представляет собой 1.

12. Соединение по любому из пп.8-10, где R^2 представляет собой А5 и n представляет собой 2.

13. Соединение по любому из пп.8-10, где R^4 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, который может быть конденсирован с бензольным кольцом.

14. Соединение по любому из пп.8-10, где R³ представляет собой В и n представляет собой 1 или 3.

15. Способ лечения и/или предотвращения аллергического заболевания, воспалительных дерматозов и воспалительных заболеваний, включающий введение субъекту соединения формулы (I):



R¹ выбран из группы, включающей водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, галоген-C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкокси, галоген;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4;

R² представляет собой А;

R³ представляет собой В;

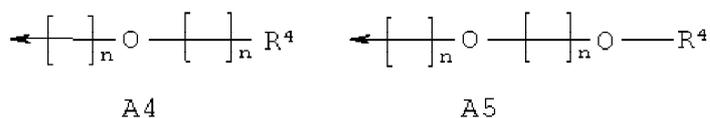
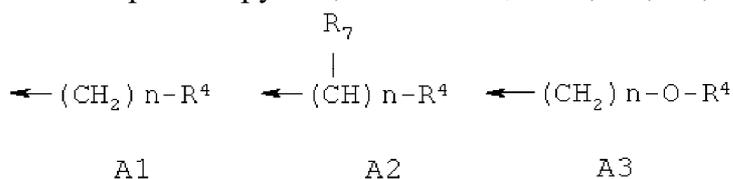
R⁴ выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₆-C₁₀-арил и 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, который может быть конденсирован с бензольным кольцом; где каждый R⁴ независимо может быть замещен одной или несколькими группами R⁶;

R⁵ представляет собой карбокси;

R⁶ выбран из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₆-C₁₀-арил, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкил, циано, галоген, аминокарбонил, C₁-C₆-ациламино, C₁-C₆-алкилсульфонил, тригалоген-C₁-C₆-алкил, -О-фенил, где фенил может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена и C₁-C₆-алкокси;

R⁷ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил;

А выбран из группы, включающей А1, А2, А3, А4 и А5:



где каждый n представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2, 3, 4;

В представляет собой $\leftarrow (\text{CH}_2)_n - \text{R}^5$;

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 или 4;

T представляет собой СН;

каждый Y независимо представляет собой С(О) или СН₂;

X представляет собой СН₂ или NH; и

Z представляет собой C(O);

а также геометрических изомеров, энантиомеров, диастереомеров, рацематных форм и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

16. Способ п.15, где указанное аллергическое заболевание выбрано из группы, включающей аллергическую астму, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, общую анафилактическую реакцию или гиперчувствительные ответные реакции.

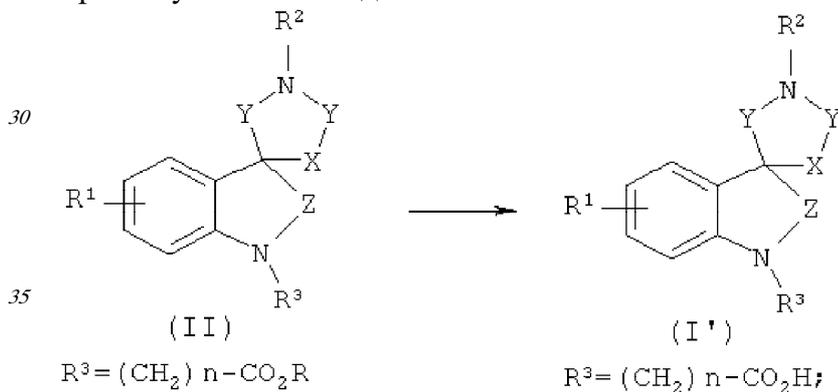
17. Способ по п.15, где указанные воспалительные дерматозы выбраны из группы, включающей атопический дерматит, контактную гиперчувствительность, аллергический контактный дерматит, хроническую крапивницу/хроническую, идиопатическую/аутоиммунную крапивницу, экзантемы, индуцированные лекарственными средствами, фотодерматоз или полиморфную сыпь при воздействии света и миозит.

18. Способ по п.15, где указанное воспалительное заболевание выбрано из группы, включающей ревматоидный артрит, остеоартрит, рассеянный склероз и воспалительное заболевание кишечника.

19. Способ по любому из пп.15-18, где указанное соединение представляет собой ингибитор активности CRTH2.

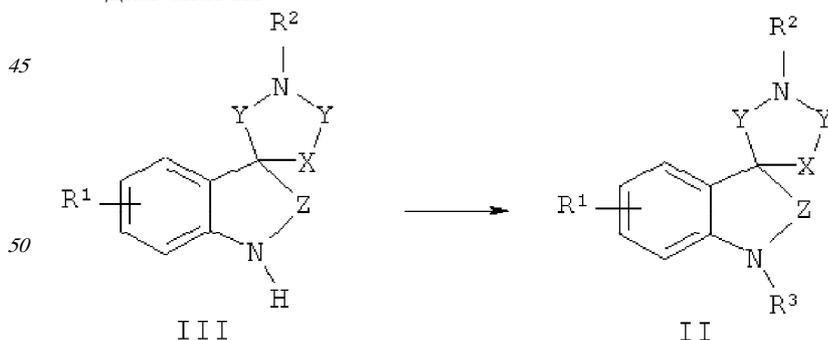
20. Фармацевтическая композиция для лечения и/или предотвращения аллергического заболевания и воспалительных дерматозов, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.1 или 9 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

21. Способ получения соединений формулы (I'), включающий стадию гидролиза промежуточного соединения II:



40 где R представляет собой C₁-C₆-алкил или бензил, и X, Y, Z, R¹ и R³ имеют значения, указанные в п.1.

22. Способ по п.21, включающий стадию алкилирования промежуточного соединения III:



23. Способ по п.21, включающий стадию алкилирования промежуточного соединения IV:

