

Область изобретения

Настоящее изобретение применимо в медицинских областях. Более подробно, новые спиро соединения данного изобретения полезны в качестве антагонистов рецепторов нейропептида Y и агентов для лечения сердечно-сосудистых нарушений разных типов, нарушений центральной нервной системы, нарушений обмена веществ и подобного.

Предпосылки изобретения

Нейропептид Y (здесь далее обозначен NPY), пептид, состоящий из 36 аминокислот, впервые был выделен из мозга свиньи Tatemoto и др. в 1982 [Nature, 296: 659 (1982)]. NPY широко распространен в центральной нервной системе и периферической нервной системе и играет различные роли как один из наиболее распространенных пептидов в нервной системе. А именно, NPY действует в центральной нервной системе как вещество, возбуждающее аппетит, и заметно способствует накоплению жиров посредничестве секреции различных гормонов или действия нервной системы. Известно, что длительное интрацеребровентрикулярное введение NPY вызывает ожирение и невосприимчивость к инсулину (инсулинорезистентность), основанные на данных действиях (International Journal of Obesity, vol.19: 517 (1995); Endocrinology, vol.133: 1753 (1993)). Известно также, что NPY обладает центральным действием на такие состояния, как депрессия, тревога, шизофрения, боль, слабоумие и подобные (Drugs, vol.52, 371 (1996)). Кроме того, на периферии NPY сосуществует с норэпинефрином в симпатическом окончании и вовлекается в тонус симпатической нервной системы. Известно, что периферическое введение NPY вызывает сужение кровеносных сосудов и усиливает действие других сосудосуживающих веществ, таких как норэпинефрин (British Journal of Pharmacology, vol.95: 419 (1988)). Сообщается также, что NPY может участвовать в развитии сердечной гипертрофии в результате симпатической стимуляции (Proceeding National Academic Science USA, vol.97, 1595 (2000)).

С другой стороны, сообщается, что NPY вовлекается также в секреторную функцию половых гормонов и гормона роста, сексуальное поведение и репродуктивную функцию, желудочно-кишечную двигательную функцию, бронхоконстрикцию, воспаление и злоупотребление спиртным (Life Science, vol.55, 551 (1994); The Journal of Allergy and Immunology, vol.101, S345 (1998); Nature, vol.396, 366 (1998)).

NPY имеет разнообразные фармакологические эффекты в результате связывания NPY с NPY-рецепторами. Другие родственные NPY пептиды, включая пептид YY и панкреатический полипептид, также связывают NPY-рецепторы. Известно, что такие фармакологические эффекты опосредованы действием, по меньшей мере, пяти подтипов рецепторов при

синергических взаимодействиях или без оных (Trends in Neuroscience, vol.20, 294 (1997)).

Y1: Сообщается, что центральный эффект, опосредованный NPY Y1-рецептором, включает значительное возбуждение аппетита (Endocrinology, vol.137, 3177 (1996); Endocrinology, vol.141, 1011 (2000)). Еще сообщается, что Y1-рецептор вовлекается в чувство тревоги и боли (Nature, vol.259, 528 (1993); Brain Research, vol.859, 361 (2000)). Кроме того, сообщается также, что прессорные эффекты, опосредованные сильным сосудосуживающим действием NPY на периферии, опосредованы Y1 (FEBS Letters, vol.362, 192 (1995); Nature Medicine, vol.4, 722 (1998)). Y2: Известно, что ингибирующее действие на высвобождение различных нейротрансмиттеров в симпатических нервных окончаниях опосредовано NPY Y2-рецептором (British Journal of Pharmacology, vol.102, 41 (1991); Synapse, vol.2, 299 (1988)). На периферии NPY вызывает сужение кровяных сосудов или суживающего протока напрямую или через регуляцию высвобождения различных нейротрансмиттеров (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.261, 863 (1992); British Journal of Pharmacology, vol.100, 190 (1990)). Кроме того, известно ингибирование липолиза в жировых тканях (Endocrinology, vol.131, 1970 (1992)). Еще сообщается об ингибировании секреции ионов в желудочно-кишечном тракте (British Journal of Pharmacology, vol.101, 247 (1990)).

С другой стороны, сообщается об ингибирующем действии на функции центральной нервной системы, такие как память и тревога (Brain Research, vol.503, 73 (1989); Peptides, vol.19, 359 (1998)).

Y3: Сообщается, что NPY Y3-рецепторы расположены, главным образом, в стволе мозга и в сердце и имеют отношение к регуляции кровяного давления и частоты сердечных сокращений (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.258, 633 (1991); Peptides, vol.11, 545 (1990)). Кроме того, известно, что Y3-рецептор вовлекается в регуляцию секреции катехоламинов в надпочечниках (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.244, 468 (1988); Life Science, vol.50, PL7 (1992)).

Y4: NPY Y4-рецептор обладает высоким сродством к панкреатическому полипептиду. Сообщается, что аналогичные фармакологические эффекты, опосредованные Y4-рецептором, включают ингибирование секреции поджелудочной железы и моторики желудочно-кишечного тракта (Gastroenterology, vol.85, 1411 (1983)). Кроме того, сообщается, что NPY усиливает секрецию полового гормона в центральной нервной системе (Endocrinology, vol.140, 5171 (1999)).

Y5: Эффект, опосредованный NPY Y5-рецептором, включает стимуляцию питания и

накопление жира (Nature, vol.382, 168 (1996); American Journal of Physiology, vol.277, R1428 (1999)). Сообщается, что NPY Y5-рецептор опосредует также некоторые эффекты CNS, такие как припадок и эпилепсия, или боль и симптомы отмены морфина (Natural Medicine, vol.3, 761 (1997); Proceeding Academic Science USA, vol.96, 13518 (1999); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.284, 633 (1998)). Сообщается, что на периферии Y5-рецептор вовлечен в диурез и гипогликемический эффект, вызванный NPY (British Journal of Pharmacology, vol.120, 1335 (1998); Endocrinology, vol.139, 3018 (1998)). Сообщается также, что NPY увеличивает сердечную гипертрофию в результате преобладания симпатической составляющей (Proceeding National Academic Science USA, vol.97, 1595 (2000)).

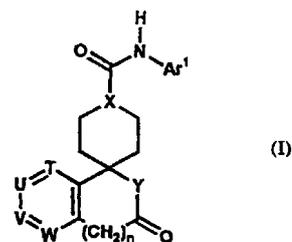
Эффекты NPY происходят (проявляются) при связывании NPY-рецепторов в центральной и периферической нервных системах. Таким образом, действие NPY можно предотвратить путем блокирования связывания NPY-рецепторов. Вещества, противодействующие связыванию NPY с NPY-рецепторами, могут быть полезны для профилактики или лечения различных заболеваний, связанных с NPY, таких как сердечно-сосудистые нарушения (например, гипертензия, нефропатия, болезнь сердца, вазоспазм), нарушения центральной нервной системы (например, булемия, депрессия, тревога, припадок, эпилепсия, слабоумие, боль, алкоголизм, синдром отмены наркотика), нарушения обмена веществ (например, ожирение, диабет, гормональные нарушения), сексуальная и репродуктивная дисфункция, нарушения желудочно-кишечной моторики, респираторные заболевания, воспаление или глаукома, и подобных (Trends in Pharmacological Sciences, 15: 153 (1994); Life Science, 55, 551 (1994); Drugs, vol.52: 371 (1996); The Journal of Allergy and Immunology, vol.101, S345 (1998); Nature, vol.396, 366 (1998); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.284, 633 (1998); Trends in Pharmacological Science, 20, 104 (1999); Proceeding National Academic Science USA, vol.97, 1595 (2000)).

Согласно исследованиям авторов настоящего изобретения недавно было обнаружено, что некоторые типы антагонистов NPY-рецепторов полезны для профилактики или лечения гиперхолестеринемии, гиперлипидемии и артериосклероза [публикация международной заявки W099/27965].

Описание изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление новых лекарственных средств, которые демонстрируют NPY-антагонистические активности.

Заявители настоящего изобретения обнаружили, что соединения общей формулы (I)



где Ar¹ представляет арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, нитрогруппу, низший алкил, галоген (низший) алкил, гидроксид(низший)алкил, цикло(низший) алкил, низший алкенил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкилтио, карбоксил, низший алканойл, низший алкоксикарбонил, низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q-Ar²;

где Ar² представляет арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, низший алкил, галоген(низший) алкил, гидроксид(низший)алкил, гидроксил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкиламино, ди(низший алкил)амино, низший алканойл и арил;

n равно 0 или 1;

Q представляет простую связь или карбонил;

T, U, V и W независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, гидроксидила и низшей алкоксигруппы, причем, по меньшей мере, два из них (T, U, W и V) представляют указанную метиновую группу;

X представляет метиновую группу или азот;

Y представляет иминогруппу, которая может быть замещена низшим алкилом, или кислород;

демонстрируют NPY-антагонистическую активность и полезны в качестве терапевтических агентов для лечения различных заболеваний, связанных с NPY, что и составляет настоящее изобретение.

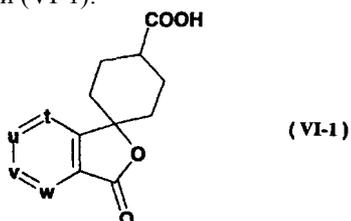
Соединения (I) настоящего изобретения полезны в качестве агентов для лечения различных заболеваний, связанных с NPY, например, сердечно-сосудистых нарушений (например, гипертензии, нефропатии, болезни сердца, вазоспазма, артериосклероза), нарушений центральной нервной системы (например, булемии, депрессии, тревоги, припадка, эпилепсии, слабоумия, боли, алкоголизма, синдрома отмены наркотика), нарушений обмена веществ (например, ожирения, диабета, гормонального нарушения, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии), сексуальной и репродуктивной дисфункции, желудочно-кишечных нарушений, респираторных заболеваний, воспаления или глаукома, и подобных (Trends in Pharmacological Sciences, 15: 153 (1994); Life Science, 55, 551 (1994); Drugs, vol.52: 371 (1996); The Journal of Allergy and Immunology, vol.101, S345 (1998); Nature, vol.396, 366 (1998); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol.284, 633 (1998); Trends in Pharmacological Science, 20, 104 (1999); Proceeding National Academic Science USA, vol.97, 1595 (2000)).

раторных заболеваний, воспаления, глаукомы и подобных.

Более конкретно, соединения общей формулы (I) полезны в качестве агентов для лечения булемии, ожирения, диабета и подобных состояний.

Настоящее изобретение касается соединений общей формулы (I), их солей или эфиров, способа их получения и применения.

В другом варианте настоящее изобретение касается промежуточного продукта получения соединения общей формулы (I). Конкретно, оно касается соединения, представленного общей формулой (VI-1):



где t, u, v и w независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшей алкоксигруппы и необязательно защищенного гидроксила, причем, по меньшей мере, два из них (t, u, v и w) представляют указанную метиновую группу.

Далее определены значения использованных в настоящем описании терминов и представлено более подробное описание данного изобретения.

Термин «атом галогена» относится к атому фтора, атому хлора, атому брома и атому йода.

Термин «низший алкил» относится к линейной или разветвленной алкильной группе C₁-C₆, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил и подобные.

Термин «галоген(низший)алкил» относится к указанному выше низшему алкилу, замещенному 1, 2 или более 2, предпочтительно 1-3 указанными выше атомами галогенов, одинаковыми или разными в поддающихся замещению произвольных положениях, такому как фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил, хлорметил, 2-хлорэтил, 1,2-дихлорэтил, бромметил, йодметил и подобные.

Термин «гидрокси(низший)алкил» относится к указанному выше низшему алкилу, замещенному 1, 2 или более 2 гидроксигруппами, предпочтительно 1 или 2 в поддающихся замещению произвольных положениях, такому как гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидрокси-1-метилэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил и подобные.

Термин «цикло(низший)алкил» относится к циклоалкильной группе C₃-C₆, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и подобные.

Термин «низший алкенил» относится к линейной или разветвленной алкенильной группе C₂-C₆, такой как винил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 1-бутенил, 1-метил-2-пропенил, 1-метил-1-пропенил, 1-этил-1-эпенил, 2-метил-2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 3-метил-2-бутенил, 4-пентенил и подобные.

Термин «низший алкокси» относится к линейной или разветвленной алкоксигруппе C₁-C₆, например метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси, гексилокси, изогексилокси и подобным.

Термин «галоген(низший)алкокси» относится к указанной выше низшей алкоксигруппе, замещенной 1, 2 или более 2 атомами галогенов из указанных выше, предпочтительно 1-3, одинаковыми или разными в поддающихся замещению произвольных положениях, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 1,2-дифторэтокси, хлорметокси, 2-хлорэтокси, 1,2-дихлорэтокси, бромметокси, йодметокси и подобным.

Термин «низший алкилтио» относится к линейной или разветвленной алкилтиогруппе C₁-C₆, например метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, изобутилтио, трет-бутилтио, пентилтио, изопентилтио, гексилтио, изогексилтио и подобным.

Термин «низший алканоил» относится к алканоильной группе, содержащей указанный выше низший алкил, то есть алканоильной группе C₂-C₇, такой как ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил и подобные.

Термин «низший алкоксикарбонил» относится к алкоксикарбонильной группе, содержащей указанный выше низший алкокси, то есть алкоксикарбонильной группе C₂-C₇, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и подобные.

Выражение «низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой» относится к линейной или разветвленной алкиленовой группе C₂-C₆, которая может быть замещена в поддающихся замещению произвольных положениях, 1, 2 или более 2, предпочтительно 1 оксогруппой, такой как этилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, 1-оксоэтилен, 1-оксотриметилен, 2-оксотриметилен, 1-оксотетраметилен, 2-оксотетраметилен и подобные.

Термин «арил» включает фенил, нафтил и подобные.

Термин «гетероарил» относится к 5- или 6-членной моноциклической гетероароматической группе, которая содержит 1, 2 или более 2, предпочтительно 1-3 гетероатомов, одинаковых или разных, выбранных из группы, состоящей

из атома кислорода, атома азота и атома серы; или конденсированной гидроароматической группе, где указанная выше моноциклическая гетероароматическая группа конденсирована с указанной выше арильной группой или с идентичной или отличающейся указанной выше моноциклической гетероароматической группой, такой как пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, индолил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуридил, хинолил, изохинолил, фталазил, нафтилидинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, пиридо[3,2-*b*]пиридил и подобные.

Термин «низший алкиламино» относится к аминогруппе, монозамещенной указанным выше низшим алкилом, такой как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино-группу и подобные.

Термин «ди(низший алкил)амино» относится к аминогруппе, дизамещенной указанными выше одинаковыми или разными низшими алкилами, такой как диметиламино, диэтиламино, этилметиламино, дипропиламино, метилпропиламино, диизопропиламиногруппу и подобные.

Соли соединений формулы (I) относятся к фармацевтически приемлемым обычным солям, например, основно-аддитивным солям по карбоксильной группе, если соединение имеет карбоксильную группу, или кислотно-аддитивным солям по аминогруппе или основному гетероциклическому радикалу, если соединение имеет аминогруппу или основную гетероциклическую группу, и подобным.

Указанные выше основно-аддитивные соли включают соли со щелочными металлами (например, натрием, калием); щелочно-земельными металлами (например, кальцием, магнием); аммиаком или органическими аминами (например, триметиламино, триэтиламино, дициклогексиламино, этаноламино, диэтанолламино, триэтанолламино, прокаинол, N,N'-дибензилэтилендиамином) и подобные.

Указанные выше кислотно-аддитивные соли включают соли с неорганическими кислотами (например, соляной, серной, азотной, фосфорной, перхлорной); органическими кислотами (например, малеиновой, фумаровой, винной, лимонной, аскорбиновой, трифторуксусной); сульфоновыми кислотами (например, метансульфоновой, изэтионовой, бензолсульфоновой, пара-толуолсульфоновой) и подобные.

Сложные эфиры соединений формулы (I) представляют, например, фармацевтически при-

емлемые обычные сложные эфиры по карбоксильной группе, если соединение имеет карбоксильную группу, например, сложные эфиры с низшими алкилами (например, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, пентилом, изопентилом, неопентилом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом), аралкилами (например, бензилом, фенолилом), низшими алкенилами (например, аллилом, 2-бутенилом), низший алкокси(низшими)алкилами (например, метоксиметилом, 2-метоксиэтилом, 2-этоксиэтилом), низший алканоиокси(низшими)алкилами (например, ацетооксиметилом, пивалоилоксиметилом, 1-пивоилоксиэтилом), низший алкоксикарбонил(низшими)алкилами (например, метоксикарбонилметилом, изопропоксикарбонилметилом), карбокси(низшими)алкилами (например, карбоксиметилом), низший алкоксикарбонилокси(низшими)алкилами (например, 1-(этоксикарбонилокси)этилом, 1-(циклогексилоксикарбонилокси)этилом), карбамоилокси(низшими)алкилами (например, карбамоилоксиметилом), фталидил, (5-замещенным-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилом (например, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилом) и подобные.

Выражение «агент для лечения» относится к лекарственному средству, которое применяют для лечения и/или профилактики различных заболеваний.

Для более подробного раскрытия указанных выше соединений общей формулы (I) в предпочтительных вариантах более подробно объяснены используемые в формуле (I) обозначения.

Ar¹ представляет арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, нитрогруппу, низший алкил, галоген(низший) алкил, гидроксид(низший)алкил, цикло(низший) алкил, низший алкенил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкилтио, карбоксил, низший алканойл, низший алкоксикарбонил, низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q-Ar².

Выражение «арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, нитрогруппу, низший аркил, галоген(низший)алкил, гидроксид(низший)алкил, цикло(низший)алкил, низший алкенил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкилтио, карбоксил, низший алканойл, низший алкоксикарбонил, низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q-Ar²», относится к указанному выше незамещенному арилу или гетероарилу или указанному выше арилу или гетероарилу, который имеет заместитель (заместители) в подающемся замещении произвольном положении (положениях). Указанные выше заместите-

ли могут быть одинаковыми или разными, один, два или более 2, предпочтительно 1 или 2, выбранными из группы, включающей галоген, нитрогруппу, низший алкил, галоген(низший) алкил, гидрокси(низший)алкил, цикло(низший) алкил, низший алкенил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкилтио, карбоксил, низший алканоил, низший алкоксикарбонил, низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу формулы $-Q-Ar^2$.

Атом галогена в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает атом фтора, атом хлора и подобные.

Низший алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метил, этил, пропил, изопропил и подобные.

Галоген(низший)алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает дифторметил, трифторметил и подобные.

Гидрокси(низший)алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидрокси-1-метилэтил и подобные.

Цикло(низший)алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает циклопропил, циклобутил и подобные.

Низший алкенил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает винил, 1-пропенил, 2-метил-1-пропенил и подобные.

Низший алкокси в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метокси-, этоксигруппу и подобные.

Галоген(низший)алкокси в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает фторметокси-, дифторметокси-, трифторметоксигруппу и подобные.

Низший алкилтио в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метилтио-, этилтиогруппу и подобные.

Низший алканоил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает ацетил, пропионил и подобные.

Низший алкоксикарбонил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метоксикарбонил, этоксикарбонил и подобные.

Низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает 1-оксотетраметилен и подобные.

В группе формулы $-Q-Ar^2$ в качестве указанного выше заместителя Ar^2 относится к арилу или гетероарилу, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, низший алкил, галоген(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, гидроксил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкиламино, ди(низший алкил)амино, низший алканоил и арил;

Q представляет простую связь или карбонил.

Выражение «арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, низший алкил, галоген(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, гидроксил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкиламино, ди(низший алкил)амино, низший алканоил и арил» относится к указанному выше незамещенному арилу или гетероарилу или указанному выше арилу или гетероарилу, который имеет заместитель(заместители) в поддающемся замещению произвольном положении (положениях). Указанные выше заместители могут быть одинаковыми или разными, один или не менее 2, предпочтительно 1 или 2, выбранными из группы, включающей галоген, цианогруппу, низший алкил, галоген(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, гидроксил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкиламино, ди(низший алкил)амино, низший алканоил и арил.

Атом галогена в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает атом фтора, атом хлора и подобные.

Низший алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метил, этил, пропил, изопропил и подобные.

Галоген(низший)алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает дифторметил, трифторметил и подобные.

Гидрокси(низший)алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидрокси-1-метилэтил и подобные.

Низший алкокси в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метокси-, этоксигруппу и подобные.

Галоген(низший)алкокси в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает фторметокси-, дифторметокси-, трифторметоксигруппу и подобные.

Низший алкиламино в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метиламино-, этиламиногруппу и подобные.

Ди(низший алкил)амино в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает диметиламино-, диэтиламиногруппу и подобные.

Низший алканоил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает ацетил, пропионил и подобные.

Арил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает фенил и подобные.

Заместитель(заместители) Ar^2 предпочтительно включает галоген, цианогруппу, низший алкил, галоген(низший)алкил, гидрокси(низший)алкил, гидроксил, галоген(низший)алкокси и подобные.

Арил в Ar^2 предпочтительно включает фенил и подобные, и гетероарил включает имида-

золил, пиридил, бензофуранил, хинолил и подобные.

Следовательно, группа формулы $-Q-Ar^2$ включает, например, фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2,3-дифторфенил, 2,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-цианфенил, 3-цианфенил, 4-цианфенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 2-фтор-5-метилфенил, 3-фторметилфенил, 2-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 2-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-фтор-5-метоксифенил, 3-фторметоксифенил, 3-дифторметоксифенил, 3-(2-гидроксиэтил)фенил, 3-гидроксиметилфенил, 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 2-имидазолил, 1-этил-2-имидазолил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-этил-4-пиридил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 4-бензо[b]фуранил, 5-бензо[b]фуранил, 7-бензо[b]фуранил, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 6-хинолил, 8-хинолил, бензоил, 2-пиридилкарбонил и подобные и предпочтительно фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 3-цианфенил, 3-трифторметилфенил, 3-дифторметоксифенил, 3-(2-гидроксиэтил)фенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 1-этил-2-имидазолил, 2-пиридил, 7-бензо[b]фуранил, 2-хинолил, 3-хинолил, бензоил, 2-пиридилкарбонил и подобные.

Заместитель Ar^1 предпочтительно включает галоген, низший алкил, галоген(низший) алкил, низший алкенил, низший алканоил, низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу формулы: $-Q-Ar^2$ и подобные.

Арил в Ar^1 предпочтительно включает фенил и подобные, гетероарил в Ar^1 включает пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, 1,2,4-триазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, хинолил, пиридо[3,2-b]пиридил и подобные.

Следовательно, Ar^1 включает, например, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-ацетилфенил, 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил, 4-ацетил-3-трифторметилфенил, 4-(1-этил-2-имидазолил)фенил, 3-(2-пиридил)фенил, 3-(4-пиридил)фенил, 4-(2-пиридил)фенил, 4-(3-пиридил)фенил, 4-(2-этил-4-пиридил)фенил, 4-(4-пиримидинил)фенил, 4-бензоилфенил, 4-(2-пиридилкарбонил)фенил, 1-фенил-3-пирролил, 1-фенил-4-имидазолил, 1-(2-фторфенил)-4-имидазолил, 1-(3-фторфенил)-4-имидазолил, 1-(4-фторфенил)-4-имидазолил, 1-(2,3-дифторфенил)-4-имидазолил, 1-(2,4-дифторфенил)-4-имидазолил, 1-(3,5-дифторфенил)-4-имидазолил, 1-(3-хлорфенил)-4-имидазолил, 1-(2-цианофенил)-4-имидазолил, 1-(3-цианофенил)-4-имидазолил, 1-(4-цианофенил)-4-имидазолил, 1-(3-трифтор-

метилфенил)-4-имидазолил, 1-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-имидазолил, 1-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]-4-имидазолил, 1-(3-метоксифенил)-4-имидазолил, 1-(2-дифторметоксифенил)-4-имидазолил, 1-(3-дифторметоксифенил)-4-имидазолил, 1-(4-дифторметоксифенил)-4-имидазолил, 1-(2-пиридил)-4-имидазолил, 1-(4-бензо[b]фуранил)-4-имидазолил, 1-(5-бензо[b]фуранил)-4-имидазолил, 1-(7-бензо[b]фуранил)-4-имидазолил, 1-(2-хинолил)-4-имидазолил, 1-(3-хинолил)-4-имидазолил, 1-(4-хинолил)-4-имидазолил, 1-(5-хинолил)-4-имидазолил, 1-(6-хинолил)-4-имидазолил, 1-(8-хинолил)-4-имидазолил, 1-фенил-3-пиразолил, 5-фенил-3-пиразолил, 1-фенил-4-пиразолил, 1-(2-фторфенил)-3-пиразолил, 5-(2-фторфенил)-3-пиразолил, 5-(3-фторфенил)-3-пиразолил, 1-(3-фторфенил)-4-пиразолил, 1-(4-фторфенил)-3-пиразолил, 5-(4-фторфенил)-3-пиразолил, 5-(2-хлорфенил)-3-пиразолил, 5-(3-хлорфенил)-3-пиразолил, 5-(4-хлорфенил)-3-пиразолил, 5-(2-дифторметоксифенил)-3-пиразолил, 5-(3-дифторметоксифенил)-3-пиразолил, 2-метил-5-фенил-3-пиразолил, 5-(2-пиридил)-3-пиразолил, 5-(2-хинолил)-3-пиразолил, 5-(3-хинолил)-3-пиразолил, 4-фенил-2-тиазолил, 5-фенил-2-тиазолил, 5-(3-хлорфенил)-2-тиазолил, 5-(4-хлорфенил)-2-тиазолил, 5-(4-метоксифенил)-2-тиазолил, 5-(2-пиридил)-2-тиазолил, 2-фенил-4-тиазолил, 4-фенил-2-оксазолил, 5-фенил-2-оксазолил, 4-(2-фторметоксифенил)-2-оксазолил, 4-(3-фторметоксифенил)-2-оксазолил, 5-фенил-3-изоксазолил, 3-фенил-5-изоксазолил, 3-(2-хлорфенил)-5-изоксазолил, 3-(3-хлорфенил)-5-изоксазолил, 3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил, 3-(2-пиридил)-5-изоксазолил, 2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил, 5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил, 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-(3-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-(2-пиридил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-(2-этил-4-пиридил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-фенил-2-пиридил, 6-фенил-3-пиридил, 2-фенил-4-пиридил, 5-(2-пиридил)-2-пиридил, 5-бензоил-2-пиридил, 6-бензоил-3-пиридил, 5-хлор-2-пиразинил, 5-(2-метил-1-пропенил)-2-пиразинил, 5-ацетил-2-пиразинил, 5-пропионил-2-пиразинил, 5-фенил-2-пиразинил, 5-(3-гидроксифенил)-2-пиразинил, 5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил, 5-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-пиразинил, 5-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пиразинил, 5-(2-пиридил)-2-пиразинил, 5-(3-пиридил)-2-пиразинил, 5-(5-пиримидинил)-2-пиразинил, 5-(3-хинолил)-2-пиразинил, 5-бензоил-2-пиразинил, 5-(2-пиридилкарбонил)-2-пиразинил, 5-ацетил-2-пиримидинил, 5-ацетил-3-метил-2-пиримидинил, 4-фенил-2-пиримидинил, 5-фенил-2-пиримидинил, 6-фенил-4-пиримидинил, 2-фенил-5-пиримидинил, 5-(2-фторфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил, 5-(4-фторфенил)-2-пиримидинил, 5-(2-хлорфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-хлорфенил)-2-пиримидинил, 5-(4-хлорфенил)-2-пиримидинил, 5-(2-метилфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-метилфенил)-2-пиримидинил, 5-(2-фторме-

тилфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-фторметилфенил)-2-пиримидинил, 5-(2-трифторметилфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-трифторметилфенил)-2-пиримидинил, 5-(4-трифторметилфенил)-2-пиримидинил, 5-(2-гидроксиметилфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-гидроксиметилфенил)-2-пиримидинил, 5-(2-гидроксифенил)-2-пиримидинил, 5-(3-гидроксифенил)-2-пиримидинил, 5-(2-метоксифенил)-2-пиримидинил, 5-(3-метоксифенил)-2-пиримидинил, 5-(4-метоксифенил)-2-пиримидинил, 5-(2-фторметоксифенил)-2-пиримидинил, 5-(3-фторметоксифенил)-2-пиримидинил, 5-(2-фтор-5-метилфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-пиримидинил, 6-фенил-2-пиридазинил, 6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил, 5-хлор-2-бензоксазол, 5-фтор-2-бензотиазол, 4-метил-2-бензотиазол, 2-метил-5-бензотиазол, 4-метокси-2-бензотиазол, 3-хинолил, 6-хинолил, 7-метил-2-хинолил, 2-метил-6-хинолил, 6-хлор-2-хиноксалинил, пиридо [3,2-b]пиридин-2-ил, 7-хлорпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил, 7-метилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил, 7-трифторметилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил, 7-дифторметоксипиридо[3,2-b]пиридин-2-ил, 7-ацетилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил и подобные;

предпочтительно 3,4-дихлорфенил, 4-ацетилфенил, 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил, 4-ацетил-3-трифторметилфенил, 4-(1-этил-2-имидазолил)фенил, 4-бензоилфенил, 4-(2-пиридилкарбонил)фенил, 1-фенил-3-пирролил, 1-фенил-4-имидазолил, 1-(2-фторфенил)-4-имидазолил, 1-(3,5-дифторфенил)-4-имидазолил, 1-(3-хлорфенил)-4-имидазолил, 1-(3-цианофенил)-4-имидазолил, 1-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-имидазолил, 1-(3-дифторметоксифенил)-4-имидазолил, 1-(7-бензо[b]фуранил)-4-имидазолил, 1-(2-хинолил)-4-имидазолил, 1-(3-хинолил)-4-имидазолил, 1-фенил-3-пиразолил, 5-фенил-3-пиразолил, 1-фенил-4-пиразолил, 1-(3-фторфенил)-4-пиразолил, 1-(4-фторфенил)-3-пиразолил, 5-(4-хлорфенил)-3-пиразолил, 5-(3-хинолил)-3-пиразолил, 5-фенил-2-тиазолил, 3-фенил-5-изоксазолил, 5-(2-метил-1-пропенил)-2-пиразинил, 5-фенил-2-пиразинил, 5-(3-гидроксифенил)-2-пиразинил, 5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил, 5-(2-пиридил)-2-пиразинил, 5-бензоил-2-пиразинил, 5-фенил-2-пиримидинил, 5-(2-фторфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-хлорфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-трифторметилфенил)-2-пиримидинил, 5-хлор-2-бензоксазол, 4-метил-2-бензотиазол, 7-метил-2-хинолил, 7-трифторметилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил и подобные; особо предпочтительно 1-фенил-3-пиразолил, 5-фенил-3-пиразолил, 5-фенил-2-пиразинил, 5-(3-гидроксифенил)-2-пиразинил, 5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил, 5-фенил-2-пиримидинил, 5-(2-фторфенил)-2-пиримидинил, 5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил, 7-трифторметилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил и подобные.

n равно 0 или 1, предпочтительно 0.

T, U, V и W независимо представляют атом азота или метин, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, гидроксила и низшей алкоксигруппы, причем, по меньшей мере, два из них (T, U, V и W) представляют указанный метин.

Выражение «метин, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, гидроксила и низшей алкоксигруппы» относится к незамещенному метину или метину, имеющему заместитель, который может быть выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, гидроксила и низшей алкоксигруппы.

Атом галогена в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает атом фтора, атом хлора и подобные.

Низший алкил в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метил, этил и подобные.

Низший алкокси в качестве указанного выше заместителя предпочтительно включает метокси-, этокси-группы и подобные.

Указанный выше заместитель предпочтительно включает галоген и подобные.

Предпочтительный вариант T, U, V и W включает, например, T, U, V и W, которые независимо представляют метин, необязательно имеющий указанный выше заместитель, предпочтительно галоген; или вариант, когда один из T, U, V и W является атомом азота.

X представляет метин или азот.

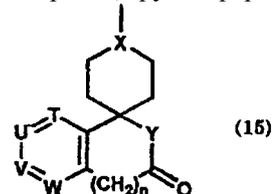
Y представляет иминогруппу, которая может быть замещена низшим алкилом, или кислород.

Выражение «иминогруппа, которая может быть замещена низшим алкилом» относится к незамещенной иминогруппе или иминогруппе, замещенной низшим алкилом.

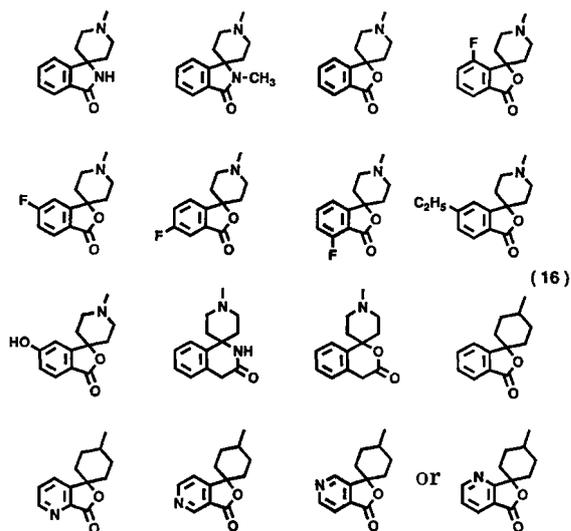
Указанный выше низший алкил предпочтительно включает метил, этил и подобные.

Z предпочтительно является незамещенной иминогруппой или кислородом, в особенности, кислородом.

Более конкретно, группа формулы (15)

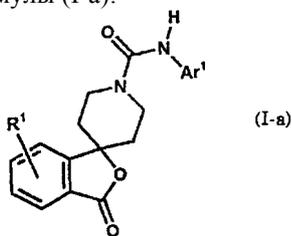


включает группы формул (16)



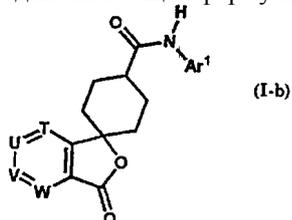
и подобные.

Предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются, например, соединения общей формулы (I-a):



где R¹ обозначает атом водорода или галоген, Ar¹ имеет значение, указанное выше;

или соединения общей формулы (I-b)



где Ar¹, T, U, V и W имеют указанные выше значения.

Что касается соединения, представленного общей формулой (I-a), предпочтительны, например, соединения, в которых арильная группа в Ar¹ является фенилом, или гетероарильная группа в Ar¹ является имидазолилом, пирозолилом, изоксазолилом, 1,2,4-тиадиазолилом, пиранилином, пиримидинилом, хинолилом или пиридо[3,2-b]пиридилом.

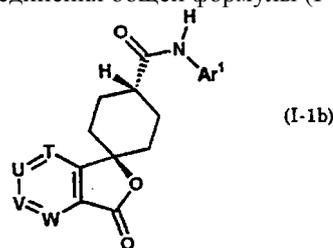
Что касается соединения, представленного общей формулой (I-b), предпочтительны, например, соединения, в которых арильная группа в Ar¹ является фенилом, или гетероарильная группа в Ar¹ является пирролилом, имидазолилом, пирозолилом, тиазолилом, оксазолилом, изоксазолилом, 1,2,3-триазазолилом, 1,2,4-тиадиазолилом, пиридиллом, пиранилином, пиримидинилом или 1,2,4-триазазолилом.

Кроме того, что касается соединения, представленного общей формулой (I-b), предпочтительны, например, соединения, в которых T, U, V и W представляют собой атом азота, и

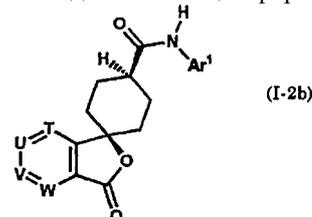
более предпочтительны, например, соединения, в которых V представляет собой атом азота, а T, U и W представляют собой незамещенную метиловую группу.

Соединения данного изобретения могут включать стереоизомеры, такие как оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры или таутомеры в зависимости от варианта заместителей. Соединения данного изобретения включают все стереоизомеры, таутомеры и их смеси.

Например, соединения общей формулы (I-b) включают стереоизомеры, такие как транс-форма соединения общей формулы (I-1b)



и цис-форма соединения общей формулы (I-2b)



причем предпочтительна транс-форма.

В объем данного изобретения включены также полиморфы, гидраты и сольваты соединений данного изобретения.

Настоящее изобретение включает в свой объем пролекарства соединений данного изобретения. Вообще, такие пролекарства являются функциональными производными соединений данного изобретения, которые легко превращаются *in vivo* в требуемые соединения. Таким образом, в способах лечения настоящего изобретения выражение «прием» подразумевает лечение различных состояний, описанное с применением конкретного раскрытого соединения или соединения, которое конкретно не раскрыто, но превращается в описанное соединение *in vivo* после введения пациенту. Обычные методики выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в публикации «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, которая включена здесь во всей полноте в виде ссылки. Метаболиты данных соединений включают активные разновидности, продуцируемые при введении соединений данного изобретения в биологические среды.

Конкретными соединениями, представленными общей формулой (I), являются, например N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(5-фенил-2-пиранилил)спиро [изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(4-бензоилфенил)-2-метил-3-окоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(4-бензоилфенил)-3,4-дигидро-3-окоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(4-ацетилфенил)-3,4-дигидро-3-окоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-[1-(2-хинолил)-4-имидазолил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-N-[5-(2-метил-1-пропенил)-2-пиразинил]-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-(3-фенил-5-изоксазоллил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[1-(7-бензо[b]фуранил)-4-имидазолил]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[1-(3-дифторметоксифенил)-4-имидазолил]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-[4-(2-пиридилкарбонил)фенил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(3,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-3-окоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[1-(3-хлорфенил)-4-имидазолил]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-тиазолил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-3-оксо-N-[5-(2-пиридил)-2-пиразинил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3,4-дигидро-N-(4-метил-2-бензотиазолил)-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(5-хлор-2-бензоксазолил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(3-фенил-5-изоксазолил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-(7-трифторметилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-[1-(3-хинолил)-4-имидазолил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-(5-фенил-3-пиразолил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[5-(4-хлорфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-[5-(3-хинолил)-3-пиразолил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-[5-(3-трифторметилфенил)-2-пиримидинил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[5-(3-хлорфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(7-дифторметоксипиридо[3,2-b]пиридин-2-ил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 3-оксо-N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-{1-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-имидазолил}-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[4-(1-этил-2-имидазолил)фенил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-[1-(3-метоксифенил)-4-имидазолил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 6-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 6-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 5-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 5-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,
 N-(4-бензоилфенил)-3,4-дигидро-3-окоспиро[1Н-2-бензопиран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

транс-3-оксо-N-(6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[5-(2-дифторметоксифенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[5-(3-дифторметоксифенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[5-(3-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[5-(4-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[1-(3,5-дифторфенил)-4-имидазоллил]-3-оксоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(2-фенил-4-пиридил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(1-фенил-4-пиразолил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пирролил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[1-(4-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пиразолил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(1-фенил-4-пиразолил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[1-(3-фторфенил)-4-пиразолил]-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пиразолил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[1-(4-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-N-[1-(2-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(5-фенил-3-изоксазоллил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,
 транс-3-оксо-N-(6-фенил-3-пиридил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

транс-3-оксо-N-(2-фенил-3-тиазолил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

или

транс-3-оксо-N-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Среди данных соединений предпочтительными являются, например,

3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(7-трифторметилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

транс-3'-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид,

транс-3'-оксо-N-[1-(3-хинолил)-4-имидазоллил]спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид,

транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

транс-N-[5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

транс-N-[5-(2-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

транс-N-[1-(3,5-дифторфенил)-4-имидазоллил]-3-оксоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

транс-3-оксо-N-(1-фенил-4-пиразолил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид,

транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пиразолил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид или

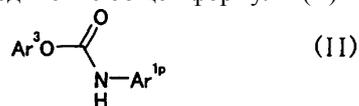
транс-3-оксо-N-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Далее проиллюстрирован способ получения соединений данного изобретения.

Соединения настоящего изобретения (I) можно синтезировать, например, используя способы получения или способы, показанные в примерах, но имеется в виду, что данные варианты не ограничивают способ получения соединений (I) настоящего изобретения.

Способ получения 1.

Соединение общей формулы (II)



где Ar^{1p} представляет арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген,

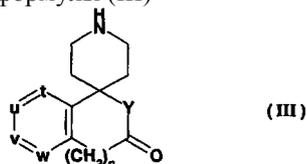
нитрогруппу, низший алкил, галоген(низший)алкил, цикло(низший)алкил, низший алкенил, низший алкокси, галоген(низший)алкокси, низший алкилтио, низший алканоил, низший алкоксикарбонил, группу, представленную формулой $-Q^p-Ar^{2p}$ и необязательно защищенный низший алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, гидрокси(низшим)алкилом или карбоксильной группой;

Ar^{2p} представляет арил или гетероарил, который может быть замещен, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, низший алкил, галоген(низший) алкил, низший алкокси, галоген(низший) алкокси, ди(низший алкил)амино, низший алканоил, арил и необязательно защищенный гидрокси(низший)алкил, гидроксил или низший алкиламино;

Ar^3 представляет фенил, который может быть замещен галогеном или нитрогруппой;

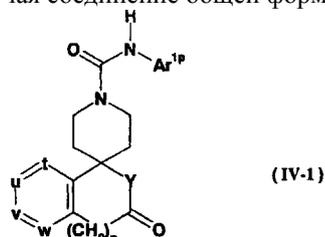
Q^p представляет простую связь или необязательно защищенный карбонил;

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)



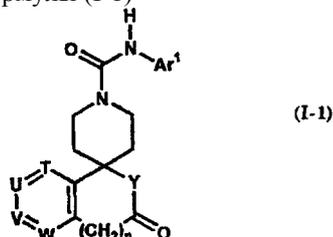
где n , t , u , v , w и Y имеют такие же значения, как указано выше;

получая соединение общей формулы (IV-1)



где Ar^{1p} , n , t , u , v , w и Y имеют такие же значения, как указано выше;

с необязательным последующим удалением защитной группы и получением соединения общей формулы (I-1)



где Ar^1 , n , t , u , v , w и Y имеют такие же значения, как указано выше.

Данный способ получения касается способа получения соединения общей формулы (I), где X обозначает атом азота, то есть соединения общей формулы (I-1).

Если реагент имеет аминогруппу, гидроксил, карбоксил, оксогруппу, карбонил или по-

добную группу, которая не участвует во взаимодействии, то реакцию можно проводить после защиты аминогруппы, гидроксила, карбоксила, оксогруппы, карбонила или подобной группы при помощи аминозащитной, гидроксизащитной, карбоксизащитной, оксо- или карбонилзащитной группы с последующим удалением защиты и завершением реакции.

«Аминозащитная группа» включает аралкил (например, бензил, пара-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, орто-нитробензил, паранитробензил, бензгидрил, тритил); низший алканоил (например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, пивалоил); бензоил; арилалканоил (например, фенилацетил, феноксиацетил); низший алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропилотоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил); аралкилоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил, паранитробензилоксикарбонил, фенилоксикарбонил); низший алкилсилил (например, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил) и подобные, в особенности ацетил, пивалоил, бензоил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и подобные.

«Гидроксизащитная группа» включает низший алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил); низший алкилсилил (например, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил); низший алкоксиметил (например, метоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил); тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкил (например, бензил, параметоксибензил, 2,3-диметоксибензил, ортонитробензил, пара-нитробензил, тритил); ацил (например, формил, ацетил) и подобные, в особенности, метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, тритил, триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил, ацетил и подобные.

«Карбоксизащитная группа» включает низший алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил); низший галогеналкил (например, 2,2,2-трихлорэтил); низший алкенил (например, 2-пропенил); аралкил (например, бензил, пара-метоксибензил, пара-нитробензил, бензгидрил, тритил) и подобные, в особенности, метил, этил, трет-бутил, 2-пропенил, бензил, пара-метоксибензил, бензгидрил и подобные.

«Оксо- и карбонилзащитные группы» включают ацеталь или кеталь (например, этиленкеталь, триметиленкеталь, диметилкеталь) и подобные.

Взаимодействие между соединением общей формулы (II) и соединением общей формулы (III) обычно проводят, используя количество от эквивалентного до молярного избытка, предпочтительно от эквивалента до 1,5 моль соединения (III) на 1 моль соединения (II).

Обычно проводят взаимодействие в инертном растворителе и в качестве инертного растворителя предпочтительно используют, например, метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофу-

ран, диметилформамид, диметилсульфоксид, их смесь и подобные.

Указанное выше взаимодействие можно проводить в присутствии основания, включая органические основания (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин) или неорганические основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия) и подобные.

Количество используемого основания обычно составляет от эквивалентного до молярного избытка, предпочтительно 1-5 моль основания на 1 моль соединения общей формулы (II).

Температура реакции обычно составляет от -30 до 200°C , предпочтительно от 20 до 100°C .

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

В завершение реакции сырой продукт соединения общей формулы (IV-1) можно получить посредством обычной обработки. Полученное таким образом соединение общей формулы (IV-1) очищают обычным способом или не очищают, если требуется последующая необязательная комбинация реакции по удалению amino-, гидроксо-, карбокси-, оксо и карбонил-защитной группы с получением соединения общей формулы (I-1).

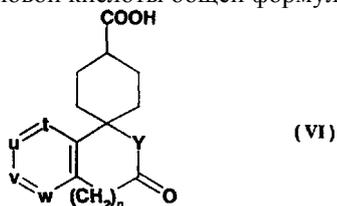
Удаление защитных групп в зависимости от типа указанных выше защитных групп, стабильности требуемого соединения (I-1) и т.п. можно проводить, например, описанным в литературе способом [Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, John Wiley & Sons (1981)] или аналогичным способом, например, сольволизом с использованием кислоты или основания, а именно, например, от 0,01 моль до большого избытка кислоты, предпочтительно трифторуксусной, муравьиной, соляной или подобной кислоты, или от эквивалента до большого избытка основания, предпочтительно гидроксида калия, гидроксида кальция или подобного; химическим восстановлением с использованием комплексного гидрида металла или подобного; или каталитическим восстановлением с использованием катализатора: палладия на угле, никеля Ренея или подобного.

Способ получения 2.

Соединение общей формулы (V)

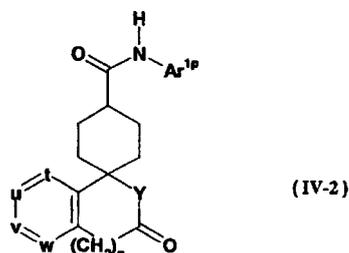


где $\text{Ar}^{1\text{p}}$ имеет такое же значение, как указано выше; подвергают взаимодействию с получением карбоновой кислоты общей формулы (VI)



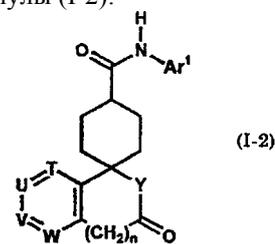
где n , t , u , v , w и Y имеют такие же значения, как указано выше;

или его реакционноспособным производным, получая соединение общей формулы (IV-2)



где $\text{Ar}^{1\text{p}}$, n , t , u , v , w и Y имеют такие же значения, как указано выше;

с необязательным последующим удалением защитной группы и получением соединения общей формулы (I-2):



где Ar^1 , n , T , U , V , W и Y имеют такие же значения, как указано выше.

Данный способ получения касается способа получения соединения общей формулы (I), где X обозначает метин, то есть соединения общей формулы (I-2).

Взаимодействие между соединением общей формулы (V) и карбоновой кислотой общей формулы (VI) обычно проводят, используя от 0,5 моль до молярного избытка, предпочтительно от 1 моль до 1,5 моль карбоновой кислоты (VI) на 1 моль соединения (V).

Обычно проводят взаимодействие в инертном растворителе, и предпочтительные примеры инертных растворителей включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, диметилформамид, пиридин, их смесь и подобные.

Указанное выше взаимодействие предпочтительно проводят в присутствии конденсирующих агентов, например, N,N' -дихлордиглицидида, N,N' -диизопропилкарбодиимида, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорида, бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфоний гексафторфосфата, бензотриазол-1-илокси-трис-пирролидинофосфоний гексафторфосфата, бром-трис-(диметиламино)фосфоний гексафторфосфата, дифенилфосфорилизида, 1,1'-карбонилдидиазола или подобных.

Обычно используют от 1 моль до молярного избытка, предпочтительно от 1 до 1,5 моль указанного конденсирующего агента на 1 моль соединения (VI).

Температура реакции обычно составляет от -50 до 100°C, предпочтительно от -20 до 50°C.

Время реакции обычно составляет от 30 мин до 7 дней, предпочтительно от 1 до 24 ч.

Соединение формулы (I-2) получают также путем взаимодействия соединения общей формулы (V) с реакционноспособным производным карбоновой кислоты (VI) вместо карбоновой кислоты (VI).

Реакционноспособные производные карбоновой кислоты общей формулы (VI) включают галогенангидриды кислот, смешанные галогенангидриды кислот, активированные сложные эфиры, активированные амиды и подобные.

Галогенангидриды карбоновой кислоты общей формулы (VI) можно получить обычным способом путем взаимодействия карбоновой кислоты общей формулы (VI) с агентом галогенирования. Агент галогенирования включает тионилхлорид, трихлорид фосфора, пентахлорид фосфора, оксихлорид фосфора, трибромид фосфора, оксалилхлорид, фосген и подобные.

Смешанные галогенангидриды карбоновой кислоты общей формулы (VI) можно получить обычным способом путем взаимодействия карбоновой кислоты общей формулы (VI) с алкилхлоркарбонатом (например, этилхлоркарбонатом); хлорангидридом алифатической карбоновой кислоты (например, пивалоилхлоридом) и подобным.

Активированные эфиры карбоновой кислоты общей формулы (VI) можно получить обычным способом путем взаимодействия карбоновой кислоты общей формулы (VI) с N-гидрокси-соединением (например, N-гидроксисукцинимидом, N-гидроксифталиимидом, 1-гидроксисбензотриазолом); фенольным соединением (например, 4-нитрофенолом, 2,4-динитрофенолом, 2,4,5-трихлорфенолом, пентахлорфенолом) или подобным в присутствии конденсирующего агента (например, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида).

Активированные амиды карбоновой кислоты общей формулы (VI) можно получить обычным способом путем взаимодействия карбоновой кислоты общей формулы (VI), например, с 1,1'-карбонилдиимидазолом, 1,1'-карбонилбис(2-метилимидазолом) или подобным.

Взаимодействие между соединением общей формулы (V) и реакционноспособным производным карбоновой кислоты общей формулы (VI), обычно проводят, используя от 0,5 моль до молярного избытка, предпочтительно от 1 до 1,5 моль реакционноспособного производного карбоновой кислоты (VI) на 1 моль соединения (V).

Обычно проводят взаимодействие в инертном растворителе, и предпочтительные примеры инертных растворителей включают

метилхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, диметилформамид, пиридин, их смесь и подобные.

Указанное взаимодействие протекает в отсутствие оснований, но предпочтительно проводить взаимодействие в присутствии оснований, что способствует спокойному протеканию реакции.

Указанные выше основания включают органические основания (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин) или неорганические основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия) и подобные.

Предпочтительно использовать от 1 моль до молярного избытка указанного выше основания на 1 моль соединения общей формулы (V). Если указанное основание представляет собой жидкость, то его также можно использовать в качестве растворителя.

Температура реакции обычно составляет от -50 до 100°C, предпочтительно от -20 до 50°C.

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение общей формулы (I-2) можно получить обычной обработкой реакционной смеси в завершение реакции после удаления защиты, если продукт имеет защитную группу, или обычной обработкой непосредственно смеси, если защитная группа отсутствует.

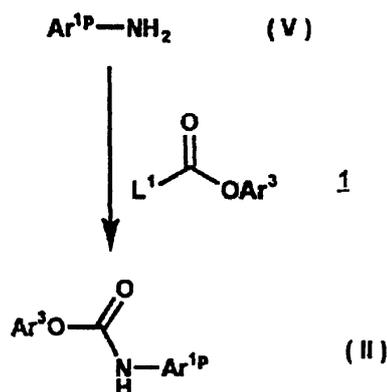
Удаление защитных групп, последующую обработку и подобное можно проводить способом, описанным выше в способе получения 1.

Соединения общей формулы (I-1) или (I-2) можно легко выделить и очистить обычными способами разделения, например, экстракцией растворителем, перекристаллизацией, колоночной хроматографией, тонкослойной хроматографией и/или подобными.

Данные соединения можно обычными способами перевести в фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, с другой стороны, обычными способами можно провести превращение солей или сложных эфиров в свободные соединения.

Соединения общей формулы (II), (III), (V) или (VI) являются коммерчески доступными или их получают описанными в литературе способами [Japanese Patent Unexamined Publication № 94/263737-A, патент США № 3301857, J. Org. Chem., 40:1427 (1975), международная патентная заявка WO95/28389 или др.], или аналогичными способами, или способами, представленными ниже или в примерах, необязательно в комбинации.

Способ получения А.



где L^1 обозначает галоген; Ar^1P и Ar^3 имеют такие же значения, что даны выше.

Данный способ касается способа получения соединения общей формулы (II). Согласно данному способу соединение (II) получают, подвергая соединению общей формулы (V) взаимодействию с соединением общей формулы 1.

Взаимодействие между соединением общей формулы (V) и соединением 1 обычно проводят, используя от 0,5 моль до молярного избытка, предпочтительно от эквивалента до 1,5 моль соединения 1 на 1 моль соединения (V).

Обычно проводят взаимодействие в инертном растворителе, и предпочтительные примеры инертных растворителей включают метиленхлорид, хлороформ, тетрагидрофуран, этиловый эфир, бензол, толуол, диметилформамид их смесь и подобные.

Предпочтительно проводить взаимодействие в присутствии оснований. Указанные основания включают органические основания (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин) или неорганические основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия) и подобные.

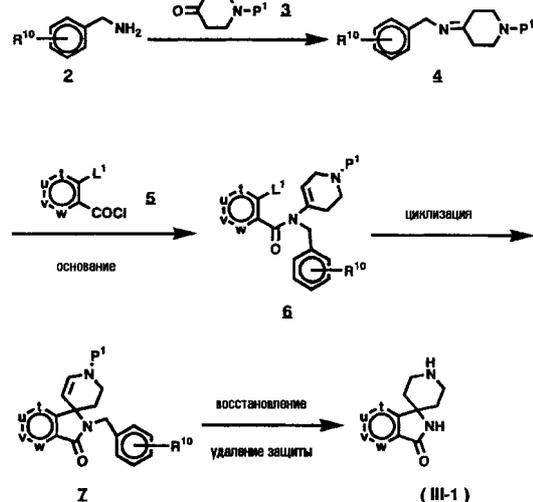
Предпочтительно использовать от эквивалента до молярного избытка указанного основания на 1 моль соединения (V). Если указанное основание представляет собой жидкость, то его можно также использовать в качестве растворителя.

Температура реакции обычно составляет от -78 до 100°C , предпочтительно от -20 до 50°C .

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединения формулы 1 являются коммерчески доступными или их получают обычным способом, способами, описанными в примерах, или подобными, необязательно в комбинации.

Способ получения В.



где P^1 представляет аминозащитную группу; R^{10} представляет водород, нитрогруппу, низший алкил или низший алкокси; L^1 , t, u, v и w имеют такие же значения, как даны выше.

Данный способ касается способа получения соединений общей формулы (III-1). Соединение (III-1) получают настоящим способом, где соединение общей формулы 2 подвергают конденсации с дегидрированием с соединением общей формулы 3, получая соединение общей формулы 4, которое подвергают взаимодействию с соединением общей формулы 5 в присутствии основания, получая соединение общей формулы 6, и далее соединение 6 циклизуют внутримолекулярной реакцией Хека, получая соединение общей формулы 7, а затем соединение 7 подвергают восстановлению необязательно с последующим удалением аминозащитной группы P^1 .

Аминозащитная группа P^1 включает аминозащитные группы, описанные ранее в способе получения 1.

Стадию получения соединения 4 посредством конденсации с дегидрированием соединения 2 с соединением 3 обычно проводят в инертном растворителе, например, бензоле, толуоле или подобном.

Предпочтительна температура реакции от комнатной до температуры кипения используемого растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 30 мин до 24 ч.

Стадию получения соединения 6 из соединения 4 обычно проводят в инертном растворителе (например, бензоле, толуоле, метиленхлориде, хлороформе, ацетонитриле, диметилформамиде) в присутствии основания (например, триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, 4-диметиламинопиридина).

Температура реакции предпочтительно составляет от 0°C до температуры кипения используемого растворителя, а время реак-

ции предпочтительно составляет от 30 мин до 24 ч.

На стадии получения соединения 7 из соединения 6 можно использовать так называемую реакцию Хека, хорошо известную в области органической химии.

Указанную стадию обычно проводят в инертном растворителе (например, бензоле, толуоле, тетрагидрофуране, ацетонитриле, диметилформамиде, N-метилпирролидоне) в присутствии палладиевого катализатора (например, ацетата палладия, хлорида палладия), фосфинового лиганда (например, трифенилфосфина, три-2-фурилфосфина), основания (например, карбоната калия, триэтиламина) и необязательно добавок (например, тетраэтиламмоний хлорида).

Предпочтительна температура реакции от комнатной до температуры кипения используемого в реакции растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 30 мин до 24 ч.

В качестве способа восстановления на стадии получения соединения (III-1) из соединения 7 предпочтительно, например, каталитическое восстановление.

Каталитическое восстановление обычно проводят в инертном растворителе (например, метаноле, этаноле, метилхлориде, хлороформе, тетрагидрофуране, диметилформамиде, уксусной кислоте) в присутствии катализатора, такого как палладий на угле при давлении водорода от 1 до 50 атмосфер.

Предпочтительна температура реакции от комнатной до температуры кипения используемого в реакции растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 30 мин до 24 ч.

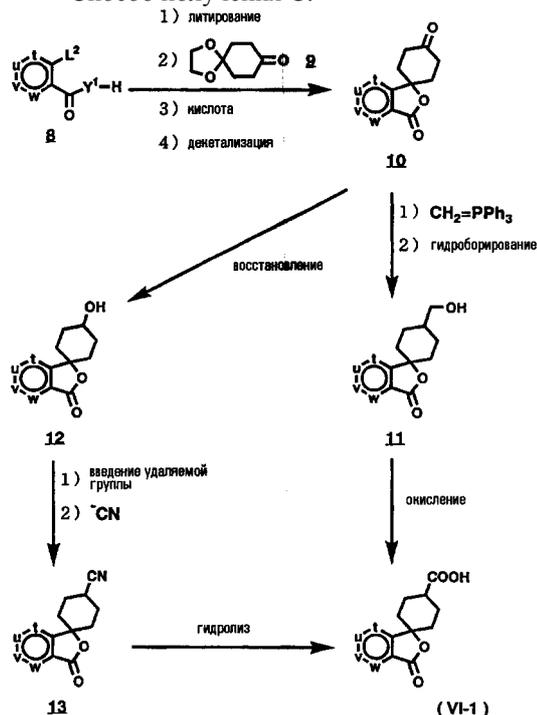
В завершение реакции, если продукт реакции имеет защитную группу, соединение (III-1) можно получить посредством удаления защитной группы.

Удаление защитной группы можно проводить способом, описанным выше в способе получения 1.

Данную стадию можно проводить, удаляя защитную группу соединения 7 с последующим восстановлением полученного соединения.

Соединения общей формулы 2, 3 или 5 являются коммерчески доступными или их можно получить обычным способом, способами, представленными в примерах, или подобными им, необязательно в комбинации.

Способ получения С.



где L^1 представляет водород или галоген;

Ph представляет фенил;

Y^1 представляет кислород или иминогруппу, замещенную нижшим алкилом или арилом;

t, u, v и w имеют такие же значения, как указано выше.

Данный способ получения касается способа получения соединения общей формулы (VI-1). Соединение, представленное общей формулой (V-1), является новым соединением, которое не раскрыто в литературе. Данное соединение можно получить, используя настоящий способ получения, а именно, соединение общей формулы 8 подвергают литированию, взаимодействию с соединением 9 и лактонизации кислотой с последующим декатализированием с получением соединения общей формулы 10; и 1) в соединении 10 вводят метиленовую группу, а затем проводят гидроборирование, получая соединение общей формулы 11, и данное соединение подвергают окислению, или 2) соединение 10 восстанавливают, получая соединение общей формулы 12, в которое вводят уходящую группу, а затем подвергают цианированию, получая соединение общей формулы 13, с последующим гидролизом соединения 13 по цианогруппе.

Литирование на стадии получения соединения 10 из соединения 8 обычно проводят, позволяя органическому литиевому реагенту (например, n-бутиллитию, литий 2,2,6,6-тетраметилпиперидиду) воздействовать на соединение 8 в инертном растворителе (например, тетрагидрофуране, диэтиловом эфире).

Температура реакции обычно составляет от -120 до 0°C , предпочтительно от -100 до

-50°C, а время реакции предпочтительно составляет от 1 до 4 ч.

Взаимодействие между полученным соединением лития и кетоном общей формулы 9 обычно проводят в инертном растворителе (например, тетрагидрофуране, диэтиловом эфире).

Температура реакции предпочтительно составляет от -100°C до комнатной температуры, а время реакции предпочтительно составляет от 10 мин до 2 ч.

Полученное соединение можно подвергнуть лактонизации при обработке кислотой (например, соляной кислотой, серной кислотой).

Температура реакции предпочтительно составляет от 0°C до температуры кипения используемого растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 30 мин до 8 ч.

Соединение 10 можно получить, подвергая полученное соединение лактонового типа декатализации обычным способом.

Температура реакции предпочтительно составляет от 50°C до температуры кипения используемого растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 1 до 24 ч.

На стадии получения соединения 11 из соединения 10 можно применять способ, используемый для превращения оксогруппы в гидроксиметильную группу, который хорошо известен в области органической химии, и данную стадию обычно проводят при взаимодействии соединения 10, например, с метилентрифенилфосфораном, вводя метиленовую группу, с последующим гидроборированием в инертном растворителе (например, бензоле, толуоле, метилхлориде, хлороформе, ацетонитриле, тетрагидрофуране, диметилформамиде).

На обеих стадиях введения метиленовой группы и гидроборирования температура реакции предпочтительно составляет от 0°C до температуры кипения используемого растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 30 мин до 8 ч.

На стадии получения соединения (VI-1) из соединения 11 можно применять способ, используемый для окисления гидроксиметильной группы до карбоксильной группы, который хорошо известен в области органической химии, и данную стадию обычно проводят, используя окислительный агент, такой как периодат натрия, и каталитическое количество хлорида рутения в инертном растворителе (например, бензоле, толуоле, метилхлориде, хлороформе, ацетонитриле, диметилформамиде).

Температура реакции предпочтительно составляет от 0°C до температуры кипения используемого растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 30 мин до 8 ч.

На стадии получения соединения 12 из соединения 10 можно применять способ, используемый для восстановления оксогруппы до гидроксильной группы, который хорошо известен в области органической химии, и данную стадию обычно прово-

дят, используя восстановительный агент (например, боргидрид натрия, боргидрид лития) в инертном растворителе (например, воде, метаноле, этаноле, тетрагидрофуране или их смеси).

Температура реакции предпочтительно составляет от -20 до 50°C, а время реакции предпочтительно составляет от 10 мин до 4 ч.

На стадии получения соединения 13 из соединения 12 можно применять способ, используемый для превращения гидроксигруппы в цианогруппу, который хорошо известен в области органической химии, и данную стадию обычно проводят, при взаимодействии соединения 12, например, с метансульфонилхлоридом, пара-толуолсульфонилхлоридом или подобным с превращением гидроксигруппы в уходящую группу в присутствии основания (например, триэтиламина, пиридина) с последующим взаимодействием полученного соединения с цианидом (например, цианидом натрия, цианидом калия, тетраэтиламмоний цианидом, тетрабутиламмоний цианидом).

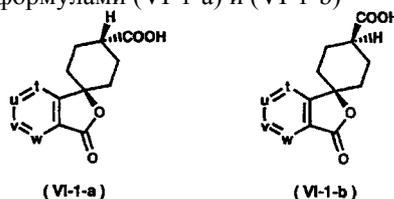
Данную стадию превращения гидроксигруппы в уходящую группу обычно проводят в инертном растворителе (например, метилхлориде, хлороформе, этилацетате, ацетонитриле, тетрагидрофуране, диметилформамиде). Температура реакции предпочтительно составляет от -20°C до комнатной температуры, а время реакции предпочтительно составляет от 10 мин до 8 ч.

Стадию взаимодействия с цианидом обычно проводят в инертном растворителе (например, тетрагидрофуране, диоксане, диметилформамиде, N-метилпирролидоне, диметилсульфоксиде). Температура реакции предпочтительно составляет от 50 до 120°C, а время реакции предпочтительно составляет от 2 до 24 ч.

На стадии получения соединения (VI-1) можно проводить гидролиз цианогруппы, который хорошо известен в области органической химии, а именно гидролиз цианогруппы соединения 13, и данную стадию обычно проводят, используя кислоту (например, соляную кислоту, серную кислоту) или основание (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция) в растворителе (например, метаноле, этаноле, тетрагидрофуране, диоксане, воде или их смеси).

Температура реакции предпочтительно составляет от 50°C до температуры кипения используемого растворителя, а время реакции предпочтительно составляет от 1 до 48 ч.

Соединения общей формулы (VI-1) имеют два типа стереоизомеров, представленных общими формулами (VI-1-a) и (VI-1-b)



где t , u , v и w имеют такие же значения, как указано выше.

Данные стереоизомеры можно выделить из смеси общеизвестным способом, таким как хроматография, фракционированная перекристаллизация и подобные.

Соединения общей формулы (VI-1-a) или (VI-1-b) можно получить, используя промежуточный продукт, который получают путем разделения стереоизомеров соединения общей формулы 11, 12 или 13.

Соединения общей формулы 8 или 9 коммерчески доступны или их получают, используя обычный способ, способы, описанные в примерах или подобные способы, необязательно в комбинации.

Применимость соединений настоящего изобретения в качестве лекарственных средств обеспечена описанием NPY-антагонистической активности, например, в следующих фармакологических тестах.

Фармакологический тест 1 (исследование ингибирования NPY-связывания).

Последовательность кДНК, кодирующую NPY Y5-рецептор человека [публикация международного патента WO96/16542], клонируют в векторах экспрессии pcDNA3, pRc/RSV (получен Invitrogen Inc.) и pCI-neo (получен Promega Inc.). Полученные вектора экспрессии трансфицируют в клетки-хозяева COS-7, CHO и LM(tk-) (American Type Culture Collection) способом с использованием катионных липидов [разработан в National Academy of Sciences of United States of America, 84: 7413 (1987)], получая клетки, экспрессирующие NPY Y5-рецептор.

Образцы мембран, полученные из клеток, которые экспрессируют NPY Y5-рецепторы, инкубируют вместе с исследуемым соединением и [125 I]пептидом YY (NEN) (20000 имп./мин.) в буферном растворе (25 мМ Трис-буфер, pH 7,4, содержащий 10 мМ хлорида магния, 1 мМ фенилметилсульфонилфторида, 0,1% бацитрацина и 0,5% бычьего сывороточного альбумина (BSA)) при 25°C в течение 2 ч, затем фильтруют через стеклянный фильтр GF/C и промывают 5 мМ Трис-буфером (pH 7,4), содержащим 0,3% BSA. Измеряют радиоактивность осадка на стеклянном фильтре. Неспецифическое связывание измеряют в присутствии 1 мкМ пептида YY и определяют концентрацию исследуемого соединения, вызывающую 50% ингибирование (IC_{50}) специфического связывания пептида YY [Endocrinology, 131: 2090 (1992)]. Результаты суммированы в таблице.

Ингибиторные активности связывания NPY-рецепторов

Соединения	IC_{50} , нМ
Пример 1	1,2
Пример 9	0,72
Пример 23	1,9
Пример 26	2,5

Пример 32	0,91
Пример 44	1,5
Пример 50	0,48
Пример 55	0,59

Как показано выше, соединения данного изобретения эффективно ингибируют связывание пептида YY (гомолог NPY) с NPY Y5-рецепторами.

Фармакологический тест 2 (антагонистическое действие на bPP-индуцированное поведение при кормлении).

Направляющую канюлю (внешний диаметр 0,8 мм, внутренний диаметр 0,5 мм, длина 10 мм) вводят стереотаксически в правый латеральный желудочек головного мозга самцов крыс SD (возраст 7-8 недель, 200-300 г) под наркозом из пентобарбитала (одно внутрибрюшинное введение 50 мг/кг) и фиксируют стоматологической смолой. Верхний конец канюли располагают на 0,9 мм выше брегмы, на 1,2 мм правее средней линии и на глубину 1,5 мм от поверхности головного мозга, таким образом, чтобы при введении в направляющую канюлю инъекционной иглы она выступала на 2 мм над верхним краем направляющей канюли и достигала латерального желудочка головного мозга. Примерно через 1 неделю восстановительного периода в латеральный желудочек головного мозга вводят бычий панкреатический полипептид (bPP, 5 мкг/10 мкл/голова, 0,01 М, pH 7,4 фосфатный буферный физиологический раствор, содержащий 0,05% бычий сывороточный альбумин). Исследуемое соединение, суспендированное в водной 0,5% метилцеллюлозе, вводят перорально за 2 ч до введения bPP и определяют потребление пищи через 2 ч после введения bPP.

Соединения данного изобретения существенно ингибируют увеличение потребления пищи, вызванное bPP (гомолог NPY), введенный в латеральный желудочек головного мозга.

Соединения общей формулы (I) можно принимать перорально или парентерально и можно готовить в виде подходящего для приема препарата, обеспечивая агент для лечения различных заболеваний, связанных с NPY, которые включают, например, сердечно-сосудистые нарушения (например, гипертензия, нефропатия, болезнь сердца, вазоспазм, артериосклероз), нарушения центральной нервной системы (например, булемия, депрессия, тревога, припадок, эпилепсия, слабоумие, боль, алкоголизм, синдром отмены наркотика), нарушения обмена веществ (например, ожирение, диабет, гормональные нарушения, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия), сексуальную и репродуктивную дисфункцию, нарушение желудочно-кишечной моторики, респираторные заболевания, воспаление или глаукому и подобные, предпочтительно булемию, ожирение, диабет и подобные.

При клиническом использовании соединения данного изобретения можно вводить после составления подходящего препарата вместе с фармацевтически приемлемыми добавками в соответствии со способом приема. В качестве указанных добавок можно использовать добавки, обычно применяемые в приготовлении фармацевтических препаратов, например, желатин, лактозу, сахарозу, оксид титана, крахмал, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, кукурузный крахмал, микрокристаллический воск, вазелин, метасиликат алюминат магния, безводный фосфат кальция, лимонную кислоту, цитрат натрия, гидроксипропилцеллюлозу, сорбит, сложный эфир сорбита и жирной кислоты, полисорбат, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, полиоксиэтилен, гидрированное касторовое масло, поливинилпирролидон, стеарат магния, легкий кремниевый ангидрид, тальк, растительное масло, бензиловый спирт, гуммиарабик, пропиленгликоль, полиалкиленгликоль, циклодекстрин или гидроксипропилциклодекстрин.

Смесь с указанными добавками можно приготовить в виде твердых препаратов (например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, суппозитории) или жидких препаратов (например, сиропы, эликсиры, препараты для инъекций). Такие препараты можно готовить по методикам, хорошо известным в области получения фармацевтических препаратов. Жидкие препараты могут быть в виде препаратов, которые при применении растворяют или суспендируют в воде или других подходящих средах, и, главным образом, препараты для инъекций можно растворять или суспендировать в физиологическом растворе или, если необходимо, в растворе глюкозы, необязательно вместе с буфером и консервантом.

Такие препараты могут содержать от 0,1 до 100 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 60 мас.% соединений данного изобретения, а также могут содержать другие терапевтически эффективные соединения.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с другими агентами, полезными для лечения нарушений обмена веществ и/или питания. Индивидуальные компоненты таких комбинаций можно принимать отдельно в разное время в течение курса терапии или вместе в виде отдельных или единых комбинированных форм. Таким образом, следует понимать, что данное изобретение включает все подобные схемы одновременного или поочередного лечения и соответственно следует интерпретировать термин «прием». Следует также понимать, что область комбинаций соединений данного изобретения с другими агентами, полезными для лечения нарушений обмена веществ и/или питания, в принципе включает любую комбинацию с любой фарма-

цевтической композицией, полезной для лечения нарушений обмена веществ и/или питания.

Если соединения данного изобретения используют клинически, дозу и частоту приема можно варьировать в зависимости от пола, возраста, веса тела, степени симптомов и типа и диапазона требуемых терапевтических эффектов. Дневная доза для взрослого составляет 0,01-100 мг/кг, предпочтительно 0,03-3 мг/кг перорально, или 0,001-10 мг/кг, предпочтительно 0,001-0,1 мг/кг парентерально, предпочтительно единой дозой или разделив на несколько доз.

Обычный специалист - лечащий врач, ветеринар или клиницист - может легко определить и назначать эффективное количество лекарства, необходимое для профилактики, противодействия или подавления развития болезненного состояния.

Наилучший способ осуществления изобретения

Следующие примеры приведены для более конкретной иллюстрации настоящего изобретения, но никоим образом не предназначены для его ограничения.

Если не отмечено иначе, температуры плавления определены с использованием MP-S3 Model (производства Yanagimoto Seisakusho) и раскрыты в данном описании без корректировок.

Пример 1. Получение N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

(1) Получение N-бензил-N-(1-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-йодбензамида.

Смесь N-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидона (1,11 г) и бензиламина (597 мг), растворенную в толуоле (20 мл), перемешивают при 100°C в течение 3 ч и затем концентрируют. Добавляют к остатку толуол (30 мл), орто-йодбензоилхлорид (1,13 г) и триэтиламин (0,70 г) и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2), получая указанное соединение (2,44 г).

(2) Получение 2-бензил-1'-трет-бутоксикарбонил-1',6'-дигидроспиро[1H-изоиндол-1,4'(5'H)-пиридин]-3(2H)-она.

К N-бензил-N-(1-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-йодбензамиду (2,4 г), растворенному в ацетонитриле, добавляют ацетат палладия (80 мг), трифенилфосфин (187 мг), безводный K₂CO₃ (987 мг) и тетраэтиламмонийхлорид (591 мг) и перемешивают при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на сили-

кагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2), получая указанное соединение (1,64 г).

(3) Получение 2-бензил-1'-трет-бутоксикарбонилспиро[1Н-изоиндол-1,4'-пиперидин]-3(2Н)-она.

К раствору 2-бензил-1'-трет-бутоксикарбонил-1',6'-дигидроspиро[1Н-изоиндол-1,4'(5'Н)-пиридин]-3(2Н)-она (1,0 г) в хлороформе (200 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (20 мл) и смесь перемешивают 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в метаноле и гидрируют смесью 4М хлористый водород/этилацетат в присутствии 20% палладия на угле при давлении водорода 1 атм в течение 14 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют. К остатку добавляют водный 1н гидроксид натрия (5 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (655 мг) и диоксан (10 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2), получая указанное соединение (200 мг).

(4) Получение spиро[1Н-изоиндол-1,4'-пиперидин]-3(2Н)-он гидрохлорида.

2-Бензил-1'-трет-бутоксикарбонилспиро[1Н-изоиндол-1,4'-пиперидин]-3(2Н)-она (200 мг) добавляют к металлическому натрию (235 мг) в жидком аммиаке (10 мл) и смесь перемешивают 30 мин. К реакционной смеси добавляют метанол, нейтрализованный насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток растворяют в метаноле и перемешивают со смесью 4М хлористый водород/этилацетат при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрируют, получая указанное соединение (591 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , δ м.д.): 1,70-1,90 (2Н, м), 2,00-2,20 (2Н, м), 3,00-3,20 (2Н, м), 4,20-4,40 (2Н, м), 7,40 (1Н, д, $J=7,5$ Гц), 7,51 (1Н, т, $J=7,5$ Гц), 7,59 (1Н, т, $J=7,5$ Гц), 7,84 (1Н, д, $J=7,5$ Гц).

(5) Получение фенил N-(4-бензоилфенил)карбамата.

К 4-аминобензофенону (1,97 г), растворенному в пиридине (50 мл), добавляют фенилхлоркарбонат (1,38 г) при 0°C и смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и выпаривают. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2), получая указанное соединение (3,1 г).

(6) Получение N-(4-бензоилфенил)-3-окоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь spиро[1Н-изоиндол-1,4'-пиперидин]-3(2Н)-он гидрохлорида (48 мг), триэтиламина (0,14 мл) и фенил N-(4-бензоилфенил)карбамата (58 мг) перемешивают в хлороформе при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) и кристаллизуют из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (49 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 253°C).

Соединения примеров 2 и 3 получают аналогично способу примера 1-(6), заменяя фенил N-(4-бензоилфенил)карбамат, используемый в примере 1-(6), на соответствующие вещества.

Пример 2. 3-Оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)spиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 286-287°C.

Пример 3. N-(7-метил-2-хинолил)-3-окоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 194-196°C.

Пример 4. Получение N-(4-бензоилфенил)-2-метил-3-окоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Указанное соединение получают аналогично способу примера 1-(6), заменяя spиро[1Н-изоиндол-1,4'-пиперидин]-3(2Н)-он гидрохлорид на 2-метилspиро[1Н-изоиндол-1,4'-пиперидин]-3(2Н)-он гидрохлорид.

Температура плавления 154-156°C.

Пример 5. Получение N-(4-бензоилфенил)-3,4-дигидро-3-окоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Spиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-3(4Н)-он гидрохлорид (30 мг) и фенил N-(4-бензоилфенил)карбамат (37 мг) растворяют в диметилсульфоксиде (2 мл) и перемешивают вместе с водным 10н гидроксидом натрия (12 мкл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (20 мл). Органический слой промывают водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) и перекристаллизовывают из смеси хлороформ-ацетон (1:3), получая указанное соединение (81 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 241-243°C).

Соединения примеров 6-21 получают аналогично способу примера 1-(6) или примера 5, используя spиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-3(4Н)-он гидрохлорид и производные фенил карбамата, соответствующие требуемый соединениям.

Пример 6. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 237-239°C.

Пример 7. 3,4-Дигидро-N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 216-218°C.

Пример 8. N-(4-ацетилфенил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления >300°C.

Пример 9. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-[1-(2-хинолил)-4-имидазол]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 264-266°C.

Пример 10. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 220,5-222,2°C.

Пример 11. 3,4-Дигидро-N-[5-(2-метил-1-пропенил)-2-пиразинил]-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 232,9-236,5°C.

Пример 12. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-(3-фенил-5-изоксазол)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 239-241°C.

Пример 13. N-[1-(7-бензо[b]фуранил)-4-имидазол]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 192-194°C.

Пример 14. N-[1-(3-дифторметоксифенил)-4-имидазол]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 161-163°C.

Пример 15. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-[4-(2-пиридилкарбонил)фенил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 162-164°C.

Пример 16. N-(3,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления >300°C.

Пример 17. N-[1-(3-хлорфенил)-4-имидазол]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 255-258°C.

Пример 18. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-тиазол)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления >300°C.

Пример 19. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-[5-(2-пиридил)-2-пиразинил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 223-225°C.

Пример 20. 3,4-Дигидро-N-(4-метил-2-бензотиазол)-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 144-146°C.

Пример 21. N-(5-хлор-2-бензоксазол)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 256-258°C.

Пример 22. Получение N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (48 мг), фенил N-(4-бензоилфенил)карбамата (58 мг) и триэтиламина (0,14 мл) в хлороформе (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом (20 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) и перекристаллизовывают из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (81 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 161-163°C).

Пример 23. Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

(1) Получение фенил-N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамата.

Фенилхлоркарбонат (15,05 мл) добавляют при 0°C к раствору 2-амино-5-фенилпиразина (17,12 г) в пиридине (200 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. К реакционной смеси добавляют воду (200 мл) и этиловый эфир (200 мл). Все перемешивают, получая суспензию, содержащую указанное соединение в виде кристаллов.

Кристаллы собирают фильтрованием и промывают этиловым эфиром (50 мл), затем сушат при пониженном давлении, получая указанное соединение (24,57 г) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 192-198°C, разлагается).

(2) Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид (кристаллическая форма А).

Смесь спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (6,24 г, 26,6 ммоль), фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамата (7,59 г, 26,0 ммоль) и триэтиламина (18 мл, 180 ммоль) в хлороформе (200 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Затем органический слой промывают 10% водным раствором лимонной кислоты (100 мл), 1н водным гидроксидом натрия (100 мл) и далее насыщенным соевым раствором (100 мл), органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=1/2), получая указанное соединение в виде бесцветного твердого вещества. Данное твердое

вещество промывают диэтиловым эфиром (30 мл), получая указанное соединение (8,23 г) в виде сырых кристаллов. Кристаллы растворяют в горячем этилацетате (300 мл). После удаления примерно 100 мл этилацетата отгонкой начинается образовываться белая суспензия. На этой точке отгонку прекращают, смесь охлаждают и хранят при комнатной температуре 14 ч. Образовавшиеся бесцветные призмы собирают фильтрованием и промывают гептаном (20 мл). Полученные кристаллы сушат при 50°C в вакууме в течение 6 ч, получая указанное соединение (кристаллическая форма А) (5,17 г) в виде бесцветных призм (температура плавления 210-211°C).

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
8,160	4135
9,600	2607
11,680	1372
14,620	194
15,320	1505
15,620	1321
15,880	2687
16,080	1711
16,420	3174
17,940	1036
19,100	6232
19,600	878
20,280	206
20,860	813
21,300	3360
22,020	328
22,740	1498
23,460	3782
23,820	549
24,420	1915
24,880	474
25,840	1329
26,360	515
28,480	433
29,260	248
30,860	692
32,140	246
34,300	112
39,160	163

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены на RINT1100 (производство Rigaku International Corporation), условия анализа следующие:

источник рентгеновского излучения: Cu,
напряжение трубки: 40 кВ,
ток трубки: 30 мА,
монохроматор: автоматический монохроматор,
монопринимающая щель: 0,60 мм,
гониометр: широкоугольный гониометр,
шаг сканирования: 0,02 град.,
скорость сканирования: 2,00 град./мин,

отклоняющая щель (DS): 1 град.,
рассеивающая щель: 1 град.,
принимающая щель (RS): 0,15 мм,
температура измерения: температура окружающей среды.

(3) Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пирозинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамида (кристаллическая форма А) - альтернативный способ получения.

Сырые кристаллы (2 г), полученные по описанной выше методике (2), растворяют при нагревании в тетрагидрофуране (20 мл). Убедившись в полном растворении, охлаждают смесь до комнатной температуры, оставляя стоять при комнатной температуре. К тетрагидрофурановому раствору добавляют по капле гептан (27 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 ч. Полученные бесцветные кристаллы собирают фильтрованием, промывают гептаном (5 мл) и сушат в вакууме при 30°C в течение 15 ч, получая указанное выше соединение в кристаллической форме А (1,82 г).

(4) Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пирозинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамида (кристаллическая форма В).

Сырые кристаллы (2 г), полученные по описанной выше методике (2), растворяют при нагревании в диметилформамиде (6 мл). Убедившись в полном растворении, добавляют по капле воду (13 мл) при 80°C и полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, с последующим перемешиванием в течение 15 ч. Полученные бесцветные кристаллы собирают фильтрованием при комнатной температуре, промывают гептаном (5 мл) и сушат в вакууме в течение 15 ч при комнатной температуре, получая 1,78 г указанного выше соединения в кристаллической форме В в виде бесцветных призм (температура плавления 208°C, измерена без корректировки при использовании Melting Point В-545, распространяемого Vuchi Company).

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
7,300	211
9,540	555
13,340	619
14,320	848
14,680	2435
15,620	7792
15,980	2307
16,400	6800
19,280	781
19,620	3137
19,920	1954
20,280	2234
20,900	4008
23,000	2311
24,060	3362
24,760	3598

25,300	953
25,880	3117
26,160	632
26,620	461
26,900	426
27,540	584
28,920	312
31,400	546
31,780	247
33,320	270
38,440	357
39,140	307
39,660	103

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены в таких же условиях, как в примере 23(2).

(5) Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид (кристаллическая форма С).

Сырые кристаллы (2 г), полученные по описанной выше методике (2), растворяют при нагревании в тетрагидрофуране (20 мл). Убедившись в полном растворении, раствор охлаждают до -30°C. К тетрагидрофурановому раствору добавляют по капле гептан (30 мл) с последующим перемешиванием при -30°C в течение 1 ч. Полученные бесцветные кристаллы собирают фильтрованием, промывают гептаном (5 мл) и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 15 ч, получая 1,90 г указанного выше продукта (монотетрагидрофурановый сольват, кристаллическая форма С) в виде бесцветных мелких гранул.

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
5,940	1209
7,680	7150
11,420	1480
13,180	2032
14,240	1859
14,840	623
15,460	2629
16,580	2244
16,800	4076
17,960	706
18,640	2479
20,340	296
21,260	699
21,680	839
22,220	642
23,040	2515
24,000	1355
25,220	467
26,500	850
27,160	840
27,640	1078
28,780	389
30,940	283
34,200	267

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены в таких же условиях, как в примере 23(2).

(6) Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид (кристаллическая форма D).

Спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорид (515 мг) и фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамат (583 мг) растворяют в диметилсульфоксиде (2,6 мл), а затем добавляют по капле диметилбензиламин (0,33 мл). Температуру полученной смеси повышают до 50°C и смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют по капле смешанный раствор ацетонитрил/вода (1:2) (7,8 мл). Когда добавлено 0,2 мл смешанного раствора, добавляют затравочный кристалл. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученные бесцветные кристаллы собирают фильтрованием, промывают смесью ацетонитрил/вода (1:1) и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 15 ч, получая указанное выше соединение (793 мг) в виде сырых бесцветных кристаллов. Сырые кристаллы (26 г), полученные повторением описанной выше методики, суспендируют в смеси водонасыщенный изопропилацетат (143 мл). В смесь вносят затравочный кристалл и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученные кристаллы собирают фильтрованием, промывают изопропилацетатом (20 мл) и сушат в вакууме при 30°C в течение 15 ч, получая указанное выше соединение в кристаллической форме D (25,2 г) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 206°C, измерена без коррективы при использовании Melting Point B-545, распространяемого Buchi Company).

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
9,680	337
10,260	1796
11,480	1921
11,800	2608
12,580	2119
13,160	5843
13,900	1413
15,440	4091
15,660	4780
16,520	1853
17,520	298
19,320	1748
20,220	4858
20,660	2115
21,020	1063
21,480	493
21,820	856
22,280	947
22,700	2126
23,140	13619

23,640	502
24,460	3174
25,400	1919
26,060	1306
26,580	860
26,960	337
28,040	1036
28,620	188
29,080	852
30,160	328
30,880	617
31,820	728
37,460	315

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены в таких же условиях, как в примере 23(2).

(7) Получение 3-оксо-N-(5-фенил-2-пирозинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид (кристаллическая форма В) - альтернативный способ получения.

Сырые кристаллы (26 г), полученные по описанной выше методике (6), суспендируют в ацетонитриле (260 мл). В смесь вносят затравочный кристалл, полученный по описанной выше методике (4) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученные кристаллы собирают фильтрованием, промывают ацетонитрилом (50 мл) и сушат в вакууме при 30°C в течение 15 ч, получая указанный выше продукт в кристаллической форме В (25,5 г).

Соединения примеров 24-39 получают аналогично способу примера 22, заменяя фенил N-(4-бензоилфенил)карбамат, используемый в примере 22, соответствующим веществом.

Пример 24. N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксо-спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 178-180°C.

Пример 25. 3-Оксо-N-(4-фенил-5-изоксазол)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 239-242°C.

Пример 26. 3-Оксо-N-(7-трифторметил-пиродо[3,2-b]пиридин-2-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 246-248°C.

Пример 27. 3-Оксо-N-(5-фенил-2-пиримидин)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 211-214°C.

Пример 28. 3-Оксо-N-[1-(3-хинолил)-4-имидазолил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 251-254°C.

Пример 29. 3-Оксо-N-(5-фенил-3-пирозолил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 160-165°C.

Пример 30. N-[5-(4-хлорфенил)-3-пирозолил]-3-оксо-спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 255-258°C.

Пример 31. 3-Оксо-N-[5-(3-хинолил)-3-пирозолил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 253-257°C.

Пример 32. N-[5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксо-спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 122-125°C.

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
4,96	5335
9,94	2512
13,82	1020
14,56	555
14,64	565
14,94	1705
16,14	1067
16,66	2260
17,12	1668
17,60	1420
17,92	590
19,40	447
19,80	788
19,94	627
20,42	1057
21,00	963
21,80	1698
22,06	2397
22,36	1235
23,96	555
24,16	632
24,32	402
25,08	1603
25,38	538
26,82	647
27,06	1345
27,84	1073
28,80	465
28,86	493
29,42	752
30,30	1015
30,74	850
34,16	422
38,12	918
42,36	625
43,88	528

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены на RINT2100 Ultima+System(2 KW) (производство Rigaku International Corporation), условия анализа следующие:

источник рентгеновского излучения: Cu,
напряжение трубки: 40 кВ,
ток трубки: 30 мА,

монокроматор: автоматический монокроматор,

монопринимаящая щель: 0,15 мм,

гониометр: горизонтальный гониометр I,

шаг сканирования: 0,02 град.,

скорость сканирования: 2,00 град./мин,

отклоняющая щель (DS): 1 град.,

рассеивающая щель: 1 град.,

принимаящая щель (RS): 0,15 мм,

температура измерения: температура окружающей среды.

Пример 33. 3-Оксо-N-[5-(3-трифторметил-фенил)-2-пиримидинил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 190-192°C.

Пример 34. N-[5-(3-хлорфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 126-128°C.

Пример 35. N-(7-дифторметоксипиридо[3,2-b]пиридин-2-ил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 193°C.

Пример 36. 3-Оксо-N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 239-241°C.

Пример 37. N-{1-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-имидазолил}-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 99-100°C.

Пример 38. N-[4-(1-этил-2-имидазолил)фенил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 221-223°C.

Пример 39. N-[1-(3-метоксифенил)-4-имидазолил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 208-210°C.

Пример 40. Получение 6-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь 6-фторспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (64 мг), фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамата (73 мг) и триэтиламина (174 мкл) в хлороформе (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом (20 мл). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колонной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) и перекристаллизовывают из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (101 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 222-224°C).

Пример 41. Получение 6-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Указанное соединение получают аналогично способу примера 40, заменяя фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамат, используемый в примере 40, на фенил N-(5-фенил-2-пиримидинил)карбамат.

Температура плавления 176-178°C.

Пример 42. Получение 5-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь 5-фторспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (64 мг), фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамата (73 мг) и триэтиламина (174 мкл) в хлороформе (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом (20 мл). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колонной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) и перекристаллизовывают из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (100 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 236-238°C).

Пример 43. Получение 5-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Указанное соединение получают аналогично способу примера 42, заменяя фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамат, используемый в примере 42, на фенил N-(5-фенил-2-пиримидинил)карбамат.

Температура плавления 255-257°C.

Пример 44. Получение N-(4-бензоилфенил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[1Н-2-бензопиран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Спиро[1Н-2-бензопиран-1,4'-пиперидин]-3(4Н)-он гидрохлорид (50,6 мг) и фенил N-(4-бензоилфенил)карбамат (63,4 мг) суспендируют в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и суспензию интенсивно перемешивают с 10М водным гидроксидом натрия (30 мкл) в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток кристаллизуют из смеси метанол-диизопропиловый эфир, получая указанное соединение (68,0 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 138-146°C).

Соединения примеров 45 и 46 получают аналогично способу примера 44, заменяя фенил N-(4-бензоилфенил)карбамат, используемый в примере 44, на соответствующие вещества.

Пример 45. 3,4-Дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[1Н-2-бензопиран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 221°C.

Пример 46. N-(5-бензоил-2-пиразинил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[1Н-2-бензопиран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Температура плавления 128-131°C.

Пример 47. Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3'-окоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид.

(1) Получение спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-3',4-диона.

Раствор 2-бромбензойной кислоты (4,77 г) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) охлаждают до -78°C в атмосфере азота, к нему добавляют по капле н-бутиллитий (1,53М раствор в гексане, 31 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -55°C. После перемешивания в течение 1 ч к смеси добавляют по капле раствор 1,4-циклогександион моноэтиленкетала (5,18 г) в безводном тетрагидрофуране (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -67°C. После повышения температуры до комнатной реакционный раствор распределяют между водой (150 мл) и гексаном (100 мл). Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой и кипятят 2 ч с обратным холодильником вместе с ацетоном (10 мл). После охлаждения полученную таким образом смесь нейтрализуют карбонатом калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, затем сушат над безводным Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (2,42 г).

(2) Получение 4-метиленспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-3-она.

Суспензию метилтрифенилфосфоний бромида (715 мг) в безводном тетрагидрофуране (7,0 мл) охлаждают до 0°C в атмосфере азота, добавляют к ней н-бутиллитий (1,53М раствор в гексане, 1,3 мл), перемешивают при данной температуре 20 мин и затем охлаждают до -78°C. Добавляют к реакционной смеси раствор спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-3',4-диона (216 мг) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) и повышают температуру до 0°C. После перемешивания в течение 20 мин к полученной смеси добавляют водный хлорид аммония и полученный сырой продукт экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, затем сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=4/1), получая указанное соединение (196 мг).

(3) Получение 4-гидроксиметилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-3'-она.

Раствор 4-метиленспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-3-она (196 мг) в безводном тетрагидрофуране (5,0 мл) охлаждают до 0°C, к нему добавляют комплекс борандиметилсульфоксид (2М раствор в тетрагидрофуране, 690 мкл) и смесь перемешивают при данной температуре 1,5 ч, затем еще 20 мин вместе с 2М водным гидроксидом натрия (5,0 мл) и 30% водным пероксидом водорода (5,0 мл). Реакционную смесь разбавляют водой, экс-

трагируют этилацетатом, промывают насыщенным соевым раствором, затем сушат над безводным Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1), получая указанное соединение (190 мг) в виде диастереоизомеров.

(4) Получение транс-3'-окоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоновой кислоты.

Смесь 4-гидроксиметилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-3'-она (190 мг), хлороформа (2,0 мл), ацетонитрила (2,0 мл) и натрийфосфатного буфера (рН 6,5, 2,0 мл) охлаждают до 0°C, добавляют к ней периодат натрия (612 мг) и н-гидрат хлорида рутения (III) (10 мг) и смесь перемешивают 30 мин. Данную реакционную смесь перемешивают вместе с 1н соляной кислотой (2,0 мл) в течение 30 мин и распределяют между водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол=100/1), получая указанное соединение (98,6 мг).

(5) Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3'-окоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид.

К раствору транс-3'-окоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоновой кислоты (24,6 мг) в пиридине (500 мкл) добавляют 4-аминобензофенон (19,8 мг) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (57,5 мг) и смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Данную реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водным гидросульфатом калия, водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором, а затем сушат над безводным Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (31,2 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 194°C).

Соединения примеров 48-56 получают аналогично способу примера 47-(5), заменяя 4-аминобензофенон, используемый в примере 47-(5), на соответствующие вещества.

Пример 48. Транс-3'-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 223°C.

Пример 49. Транс-3'-оксо-N-(1-фенил-4-имидазоллил)спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 264°C.

Пример 50. Транс-3'-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 184°C.

Пример 51. Транс-N-[1-(3,5-дифторфенил)-4-имидазоллил]-3'-оксоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 294°C.

Пример 52. Транс-3'-оксо-N-(5-фенил-3-пиразолил)спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 238°C.

Пример 53. Транс-N-[1-(2-фторфенил)-4-имидазоллил]-3'-оксоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 258°C.

Пример 54. Транс-N-(4-ацетил-3-трифторметилфенил)-3'-оксоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 274-275°C.

Пример 55. Транс-3'-оксо-N-[1-(3-хинолил)-4-имидазоллил]спиро[циклогексан-1,1'(3'Н)изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления >300°C.

Пример 56. Транс-N-[1-(3-цианофенил)-4-имидазоллил]-3'-оксоспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)изобензофуран]-4-карбоксамид.

Температура плавления 268-270°C.

Пример 57. Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

(1) Получение диспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан-4',2''-1'',3''-диоксолан]-3-она.

Раствор N-метил-2-пиридинкарбоксамид (9,53 г) в безводном тетрагидрофуране (400 мл) охлаждают до -78°C в атмосфере азота, к нему добавляют по капле н-бутиллитий (1,54М раствор в гексане, 100 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч при той же температуре к смеси добавляют по капле раствор 1,4-циклогександион моноэтиленкетала (10,93 г) в безводном тетрагидрофуране (100 мл). После повышения температуры до комнатной реакцию смесь распределяют между водой (300 мл) и этиловым эфиром (100 мл). Водный слой подкисляют 2н соляной кислотой, перемешивают 30 мин, нейтрализуют карбонатом калия и оставляют на ночь. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат, получая указанное соединение (6,84 г).

(2) Получение спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3,4'-диона.

Смесь диспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан-4',2''-1'',3''-диоксолан]-3-она (6,8 г), 2н соляной кислоты (20 мл) и ацетона (5 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 13 ч. После охлаждения смесь нейтрализуют карбонатом калия и перемешивают с изопропиловым эфиром (5 мл) в течение 3 ч. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат, получая указанное соединение (3,39 г).

(3) Получение цис-4'-гидроксиспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3-она.

Спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3,4'-дион (5,7 г) растворяют в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (10 мл) и охлаждают до 0°C. Раствор перемешивают вместе с боргидридом натрия (993 мг) в течение 20 мин, подкисляют 10% серной кислотой, доводят рН до 7,4 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют смесью хлороформ-этанол и смесью хлороформ-тетрагидрофуран. Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-изопропиловый эфир, получая указанное соединение (2,02 г).

(4) Получение транс-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила.

К раствору цис-4'-гидроксиспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3-она (2,02 г) в безводном тетрагидрофуране (60 мл) добавляют триэтиламин (3,08 мл) и охлаждают до 0°C. К смеси добавляют по капле метансульфонилхлорид (1,3 мл) и перемешивают при данной температуре 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и выпаривают. Остаток перекристаллизуют из смеси этилацетат-изопропиловый эфир, получая мезилат (2,47 г). Полученный таким образом мезилат растворяют в диметилформамиде (25 мл) и перемешивают вместе с тетраметиламмонийцианидом (3,25 г) при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄ и затем концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=2/3), получая указанное соединение (1,0 г).

(5) Получение транс-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонической кислоты.

Раствор транс-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила (1,0 г) в 30% серной кислоте нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 11 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляют водой и доводят рН до 6 карбонатом калия. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат на воздухе, получая указанное соединение (974 мг).

(6) Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

К раствору транс-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонической кислоты (66 мг) в пиридине (1 мл) добавляют 4-аминобензофенон (52,6 мг) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (153 мг) и смесь перемешивают при 40°C в течение 2 ч. Данную реакцию смесь

концентрируют и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 и затем концентрируют. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (94,4 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 237°C).

Соединения примеров 58-60 получают аналогично способу примера 57-(6), заменяя 4-аминобензофенон, используемый в примере 57-(6), на соответствующие вещества.

Пример 58. Транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 203°C .

Пример 59. Транс-3-оксо-N-(3-фенил-5-изоксазол)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 217°C .

Пример 60. Транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 237°C .

Пример 61. Получение транс-N-(4-бензилфенил)-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

(1) Получение диспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан-4',2''-1'',3''-диоксолан]-3-она.

2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (41,1 мл) растворяют в безводном тетрагидрофуране (400 мл) охлаждают до -50°C , к нему последовательно добавляют н-бутиллитий (1,50М раствор в гексане, 217 мл) и никотиновую кислоту (10,0 г). После перемешивания в течение 1 ч при -50°C добавляют раствор 1,4-циклогександион моноэтиленкетала (13,9 г) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) и смесь перемешивают при -50°C в течение 1 ч. После повышения температуры до комнатной реакцию смесь выливают в воду (800 мл) и экстрагируют смесью гексан-эфир (1:1, 500 мл). Доводят рН водного слоя до 3 при помощи 6н соляной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный осадок собирают фильтрованием и промывают водой. Полученное таким образом твердое вещество растворяют в хлороформе (300 мл), промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл), сушат и затем концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (4,29 г).

(2) Получение спиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3,4'-диона.

Диспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан-4',2''-1'',3''-диоксолан]-3-он (4,29 г) и моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (3,74 г) растворяют в ацетоне (80 мл) и воде (8 мл) и раствор нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. После

охлаждения ацетон выпаривают и к остатку добавляют хлороформ (100 мл). Смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл x 2), сушат над безводным Na_2SO_4 и выпаривают. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (2,68 г).

(3) Получение цис-4'-гидроксиспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3-она.

Суспензию спиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3,4'-диона (167 мг) в смеси тетрагидрофуран-вода (10:1, 4 мл) охлаждают до 0°C и перемешивают вместе с боргидридом натрия (32 мг) при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливают в воду (5 мл), перемешивают 30 мин при комнатной температуре и затем экстрагируют хлороформом (20 мл x 3). Экстракт сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (77,7 мг).

(4) Получение транс-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила.

Раствор цис-4'-гидроксиспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3-она (1,31 г) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) охлаждают до 0°C и перемешивают вместе с метансульфонилхлоридом (0,555 мл) при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл), экстрагируют этилацетатом (100 мл x 2), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют, получая сырой мезилат (1,87 г). Данный мезилат растворяют в безводном диметилформамиде (30 мл) и перемешивают вместе с триэтиламмоний цианидом (2,98 г) при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют эфиром (150 мл x 3) и смесью эфир-этилацетат (2:1, 200 мл). Объединенные экстракты сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют. Полученный маслянистый остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат/метанол от 2/1/0 до 1/1/0 и далее 30/30/1) и полученное твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (631 мг).

(5) Получение транс-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонной кислоты.

Смесь транс-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила (100 мг), воды (0,7 мл) и концентрированной серной кислоты (0,3 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 11 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят рН до 4 при помощи 4н гидроксида натрия. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают последовательно водой, этанолом и диизопропиловым эфиром и затем сушат, получая указанное соединение (78 мг).

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆, δ м.д.): 1,63-1,87 (2H, м), 1,88-2,20 (6H, м), 2,70 (1H, м), 7,76 (1H, дд, J=5,2, 1,1 Гц), 8,86 (1H, д, J=5,2 Гц), 9,06 (1H, д, J=1,1 Гц).

(6) Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Раствор транс-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбоновой кислоты (20 мг) и 4-аминобензофенона (16 мг) в безводном пиридине (0,5 мл) перемешивают вместе с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлоридом (20 мг) при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл х 2). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют. Полученный маслянистый остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 1/1 до 1/2) и полученное твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (10 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 256-257°C).

Пример 62. Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

(1) Получение диспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан-4',2"-1",3"-диоксолан]-3-она.

2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (50 мл) растворяют в безводном тетрагидрофуране (500 мл) и данный раствор охлаждают до -50°C, к нему последовательно добавляют н-бутиллитий (1,50М раствор в гексане, 270,7 мл) и изоникотиновую кислоту (12,5 г). Реакционную смесь перемешивают 10 мин при -50°C и повышают температуру до 25°C за 30 мин. Реакционную смесь перемешивают еще 10 мин при 25°C и охлаждают до -65°C. Добавляют 1,4-циклогександион моноэтиленкетала (19 г) и реакционную смесь перемешивают при -65°C в течение 10 мин. Повышают температуру реакционной смеси до -15°C за 1 ч, затем до 0°C за 30 мин. Затем данную смесь выливают в воду (300 мл) и отделяют водный слой. Органический слой экстрагируют 2н водным гидроксидом натрия. Доводят pH объединенных водных слоев до 3 при помощи концентрированной соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом (500 мл). Органический слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл), насыщенным соевым раствором, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 1/0 до 4/1 и далее 3/2) и перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (7,20 г).

(2) Получение спиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-3,4'-диола.

Диспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан-4',2"-1",3"-диоксолан]-3-он (7,20 г) и моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (5,80 г) растворяют в ацетоне (150 мл) и воде (15 мл) и раствор нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5,5 ч. После охлаждения ацетон выпаривают и остаток экстрагируют этилацетатом (100 мл х 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором (50 мл), сушат над безводным MgSO₄ и выпаривают. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из смеси этилацетат-диизопропиловый эфир, получая указанное соединение (1,96 г).

(3) Получение цис-4'-гидроксиспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-3-она.

Раствор спиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-3,4'-диола (1,0 г) в этаноле (100 мл) охлаждают до 0°C и перемешивают вместе с боргидридом натрия (174 мг) при 0°C в течение 1 ч. Доводят pH реакционной смеси до 4 при помощи 10% серной кислоты, затем при помощи насыщенного водного раствора бикарбоната натрия делают его основным и далее экстрагируют хлороформом (200 мл х 2). Экстракт сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (954,5 мг).

(4) Получение транс-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила.

Раствор цис-4'-гидроксиспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-3-она (954 мг) и триэтиламина (0,91 мл) в диметилформамиде (10 мл) охлаждают до 0°C и перемешивают вместе с метансульфонилхлоридом (0,40 мл) при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл х 2) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-диизопропиловый эфир, получая мезилат (995 мг). Данный мезилат растворяют в безводном диметилформамиде (30 мл) и перемешивают вместе с триэтиламмоний цианидом (1,57 г) при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (200 мл) и последовательно промывают водой (200 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-изопропиловый эфир, получая указанное соединение (447 мг).

(5) Получение транс-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбоновой кислоты.

Смесь транс-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила

(445 мг), воды (3,5 мл) и концентрированной серной кислоты (1,5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до 8 при помощи 5н гидроксида натрия, затем до pH4 концентрированной соляной кислотой. Полученные кристаллы собирают фильтрованием, промывают водой и сушат, получая указанное соединение (416 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 222-223°C).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, δ м.д.): 1,7-2,2 (6H, м), 2,65-2,75 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=1,2, 4,9 Гц), 8,86 (1H, д, J=4,9 Гц), 9,05 (1H, д, J=1,2 Гц), 12,3 (1H, ш.с.).

(6) Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Раствор транс-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3H),1'-циклогексан]-4'-карбоновой кислоты (50 мг) и 4-аминобензофенона (51,6 мг) в безводном пиридине (1 мл) перемешивают вместе с 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлоридом (48,7 мг) при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл) и последовательно промывают водой (20 мл), 10% водным раствором лимонной кислоты (20 мл x 2), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Полученный маслянистый остаток очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 3/2 до 1/4) и полученное твердое вещество перекристаллизуют из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (62,7 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 147-149°C).

Пример 63. Получение N-[5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

(1) Получение 2-амино-5-(4-гидроксифенил)пиразина.

К раствору 2-амино-5-бромпиразина (366 мг) в диметоксиэтаноле (20 мл) добавляют 4-гидроксифенилбороновую кислоту (320 мг), 1,5н водный раствор карбоната натрия (2,5 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (54 мг). Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляют воду (20 мл) и все экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Экстракт промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над безводным Na₂SO₄. Удаление растворителя дает кристаллический остаток, который промывают диэтиловым эфиром (10 мл), получая указанное соединение (305 мг).

(2) Получение фенил N-[5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил]карбамата.

К раствору 2-амино-5-(4-гидроксифенил)пиразина (283 мг) в пиридине (20 мл) добавляют при охлаждении льдом фенил хлорформат (199 мкл) и смесь перемешивают 1 ч.

Реакционную смесь выливают в воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным Na₂SO₄. Концентрирование раствора дает кристаллический остаток, который промывают диэтиловым эфиром (10 мл), получая указанное соединение (314 мг).

(3) Получение N-[5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидинил]-1'-карбоксамид.

Смесь спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (96 мг), фенил N-[5-(4-гидроксифенил)-2-пиразинил]карбамата (128 мг) и триэтиламина (279 мкл) в хлороформе (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом (20 мл). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄.

Концентрирование раствора обеспечивает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) с последующей перекристаллизацией из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (114 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 263-265°C).

Пример 64. Получение N-[5-(3-гидроксифенил)-2-пиразинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

(1) Получение 2-амино-5-(3-метоксифенил)пиразина.

К раствору 2-амино-5-бромпиразина (642 мг) в диметоксиэтаноле (40 мл) добавляют 3-метоксифенилбороновую кислоту (560 мг), 1,5н водный раствор карбоната натрия (4 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (86 мг). Смесь перемешивают при 80°C в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляют воду (20 мл) и все экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Экстракт промывают насыщенным солевым раствором и затем сушат над безводным Na₂SO₄. Концентрирование раствора дает кристаллический остаток, который промывают этиловым эфиром (10 мл), получая указанное соединение (760 мг).

(2) Получение 2-амино-5-(3-гидроксифенил)пиразина.

2-Амино-5-(3-метоксифенил)пиразин (566 мг) растворяют в метилхлориде (10 мл). К смеси добавляют при охлаждении льдом трехбромистый бор (530 мкл) и все перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляют 1н водный гидроксид натрия. Все экстрагируют этилацетатом (30 мл x 2). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором и сушат над безводным Na₂SO₄. Концентрирование раствора дает указанное соединение (94 мг) в виде желтого твердого вещества.

(3) Получение фенил N-[5-(3-гидрокси-фенил)-2-пиазинил]карбамата.

К раствору 2-амино-5-(3-гидроксифенил) пиазина (89 мг) в пиридине (10 мл) добавляют при охлаждении льдом фенил хлорформиат (63 мкл). Смесь перемешивают 1 ч и выливают в воду (30 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Экстракт промывают насыщенным соевым раствором и затем сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование раствора дает кристаллический остаток, который промывают этиловым эфиром (10 мл), получая указанное соединение (51 мг).

(4) Получение N-[5-(3-гидроксифенил)-2-пиазинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (40 мг), фенил N-[5-(3-гидроксифенил)-2-пиазинил]карбамата (51 мг) и триэтиламина (119 мкл) в хлороформе (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют хлороформом (20 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование раствора дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) с последующей перекристаллизацией из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (24 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 257-259°C).

Пример 65. Получение 4-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь 4-фторспиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (150 мг), фенил N-(5-фенил-2-пиримидинил)карбамата (170 мг) и триэтиламина (0,24 мл) в хлороформе (2 мл) перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Концентрирование реакционной смеси дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат/метанол=1/1/0~8/8/1~6/6/1) с последующей перекристаллизацией из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (190 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 247-249°C).

Пример 66. Получение 7-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь 7-фторспиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (150 мг), фенил N-(5-фенил-2-пиримидинил)карбамата (170 мг) и триэтиламина (0,24 мл) в хлороформе (2 мл) перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом. Всю смесь промывают 10% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и затем сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование реакционной смеси

дает остаток, который перекристаллизовывают из этилацетата, получая указанное соединение (202 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 244-246°C).

Пример 67. Получение 6-этил-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиазинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

(1) Получение 2-(4-этилфенил)-4,4-диметил-2-оксазолина.

К раствору 4-этилбензойной кислоты (3,80 г) в безводном ацетонитриле (100 мл) добавляют в атмосфере азота трифенилфосфин (20 г), 2-амино-2-метил-1-пропанол (2,74 мл) и триэтиламин (28,2 мл). Смесь охлаждают на бане со льдом и затем добавляют тетрахлолорметан (5,36 мл). Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре и перемешивании в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляют этилацетат и гексан, и осадок удаляют фильтрованием. Концентрирование фильтрата дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 9/1 до 6/1), получая указанное соединение (1,15 г).

(2) Получение 1'-бензил-6-этилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида.

В атмосфере азота раствор 2-(4-этилфенил)-4,4-диметил-2-оксазолина (1,15 г) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) охлаждают до -78°C. К данному раствору добавляют 1,5М раствор бутиллития в гексане (4,53 мл). После перемешивания в течение 1 ч добавляют по капле 1-бензил-4-пиперидон (1,05 мл). Затем температуре реакционной смеси дают подняться до комнатной и добавляют к реакционной смеси 2н соляную кислоту, делая смесь кислой. Всю смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения добавляют водный раствор гидроксида натрия, делая реакционную смесь основной. Данную смесь экстрагируют этиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и затем сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат=3/2), получая указанное соединение (409 мг).

(3) Получение 6-этилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида.

1'-Бензил-6-этилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорид (400 мг) растворяют в метаноле (10 мл) и добавляют 10% палладий на угле. Смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 1,5 ч. После удаления палладия-угля фильтрованием фильтрат концентрируют, получая остаток, который подвергают кристаллизации из смеси метанол-этиловый эфир, получая указанное соединение (222 мг).

(4) Получение 6-этил-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиазинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

К суспензии 6-этилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (53 мг) и фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамат (58 мг) в диметилсульфоксиде (1 мл) и добавляют 10М водного раствора гидроксида натрия (0,02 мл). Смесь энергично перемешивают в течение 5 мин, а затем распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой отделяют и промывают насыщенным соевым раствором, а затем сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает остаток, который кристаллизуют из этилацетата, получая указанное соединение (46 мг) в виде кристаллов (температура плавления 176-178°C).

Пример 68. Получение 6-гидрокси-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

(1) Получение 2-(4-метоксифенил)-4,4-диметил-2-оксазолина.

К раствору 2-амино-2-метил-1-пропанола (14,4 г) и триэтиламина (23 мл) в сухом ТГФ (200 мл) добавляют по капле при охлаждении льдом раствор 4-метоксибензоилхлорида (25 г) в сухом ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляют воду (200 мл). Реакционную смесь дважды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Концентрирование органического раствора дает соединение (29,5 г) в виде белого твердого вещества. К вышеупомянутому белому твердому веществу добавляют тионилхлорид (25 мл) и реакцию проводят при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивают добавлением 5н водного раствора гидроксида натрия и дважды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают, получая указанное выше соединение (22 г) в виде бесцветного масла.

(2) Получение 1'-бензил-6-метоксиспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-она.

В атмосфере азота к раствору 2-(4-метоксифенил)-4,4-диметил-2-оксазолина (7,9 г) в безводном толуоле (100 мл) добавляют по капле при охлаждении льдом 1,5М раствор бутиллития в гексане (28 мл). После перемешивания в течение 3 ч при той же температуре добавляют по капле 1-бензил-4-пиперидон (8 г) в безводном толуоле (20 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 14 ч добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Смесь дважды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает соединение (8,3 г) в виде белого твердого веще-

ства. Данное соединение растворяют в метаноле (50 мл) и добавляют концентрированную серную кислоту (4 мл). Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Добавляют к реакционной смеси 1н водный раствор гидроксида натрия, делая смесь основной. Данную смесь дважды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает указанное соединение (6,6 г) в виде желтого твердого вещества.

(3) Получение 6-гидроксиспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида.

1'-Бензил-6-метоксиспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он (1,8 г) растворяют в метиленхлориде (20 мл). К данному раствору добавляют при охлаждении льдом трехбромистый бор (1,3 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 14 ч добавляют 1н водный раствор гидроксида натрия. Смесь дважды экстрагируют этилацетатом (30 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, а затем сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает соединение (1,2 г) в виде желтого твердого вещества, которое растворяют в метаноле (30 мл). К данному раствору добавляют смесь 4н хлористый водород-этилацетат (5 мл), 20% гидроксид палладия на угле (300 мг). Смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 14 ч. После удаления катализатора фильтрованием фильтрат концентрируют, получая указанное соединение (891 мг) в виде белого твердого вещества.

(4) Получение 6-гидрокси-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид.

Смесь 6-гидроксиспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-он гидрохлорида (51 мг), фенил N-(5-фенил-2-пиразинил)карбамата (58 мг) и триэтиламина (119 мкл) в хлороформе (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и затем экстрагируют хлороформом (20 мл). Органический слой промывают насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 1/2) с последующей перекристаллизацией из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (29 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 206-208°C).

Соединения примеров 69-79 получают по методике, аналогичной описанной в примере 61, используя соответствующие исходные вещества вместо 4-аминобензофенона, используемого в примере 61.

Пример 69. Транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 215-217°C.

Пример 70. Транс-N-[5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 205-207°C.

Пример 71. Транс-N-[5-(2-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 226-228°C.

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
11,14	970
14,62	1418
15,02	570
15,12	920
15,56	895
16,22	475
17,10	1873
19,22	1698
20,06	3202
20,54	542
20,78	1013
21,00	1063
21,78	2405
23,24	5557
24,12	555
24,90	888
25,98	487
26,30	500
27,52	2765
28,22	690
28,56	553
28,82	647
29,04	423
29,70	653
30,54	1102
32,84	362
36,46	408

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены в таких же условиях, как в примере 32.

Пример 72. Транс-3-оксо-N-(4-фенил-2-оксазолил)спиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 273-275°C.

Пример 73. Транс-N-[5-(2-метилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 213-215°C.

Пример 74. Транс-N-[5-(3-метилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 145-147°C.

Пример 75. Транс-N-[5-(3-трифторметоксифенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-аза-

изобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 157-159°C.

Пример 76. Транс-N-[5-(3-фторметилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 153-155°C.

Пример 77. Транс-N-[5-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 218-220°C.

Пример 78. Транс-N-[5-(2-фтор-5-метилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 151-153°C.

Пример 79. Транс-N-[4-(3-фторметоксифенил)-2-оксазолил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 214-217°C.

Пример 80. Получение транс-N-[5-(3-гидроксиметилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

К раствору 2-хлор-1,3-диметилимидазолийхлорида (613 мг) в хлороформе (10 мл) добавляют пиридин (0,489 мл), транс-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоновую кислоту (300 мг) и 2-амино-5-бромпиридин (211 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляют реакционную смесь этилацетатом.

Всю реакционную смесь промывают 10% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором и затем сушат над безводным Na₂SO₄. Концентрирование органического раствора дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 1/1 до 1/3, далее 1/4, и далее 1/5) с последующей перекристаллизацией из этилацетата, получая требуемый амид (210 мг). Данный амид суспендируют в диметилевоом эфире этиленгликоля (3,5 мл) и добавляют туда воду (0,5 мл), 3-гидрокси-метилфенилбороновую кислоту (95 мг), 2М водный раствор карбоната натрия (0,31 мл) и тетракистрифенилфосфинпалладий (30 мг).

Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и затем разбавляют водой. Всю смесь экстрагируют этилацетатом и затем сушат над безводным Na₂SO₄. Концентрирование органического раствора дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол от 1/0 до 30/1, далее 20/1, и далее 15/1), получая указанное соединение (151 мг) в виде светло-желтых кристаллов (температура плавления 207-209°C).

Пример 81. Получение транс-N-[5-(3-гидроксифенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

К раствору 2-хлор-1,3-диметилимидазолийхлорида (622 мг) в хлороформе (7 мл) добавляют пиридин (0,50 мл), транс-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоновую кислоту (303 мг) и 2-амино-5-(3-бензилоксифенил)пиримидин (340 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляют реакционную смесь этилацетатом. Всю смесь промывают 10% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором и затем сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование органического раствора дает остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 1/1 до 1/2, далее 1/4, 1/5 и далее 1/6) с последующей перекристаллизацией из этилацетата, получая требуемый амид (210 мг). Данный амид растворяют в метаноле (5 мл) и добавляют тетрагидрофуран (5 мл) и 10% палладий на угле (120 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют, получая остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол от 50/1 до 30/1), получая твердое соединение. Данное твердое соединение перекристаллизовывают из этилацетата, получая указанное соединение (95 мг) в виде светло-желтых кристаллов (температура плавления 260-262°C).

Соединения примеров 82-89 получают по методике, аналогичной описанной в примере 62, используя соответствующие исходные вещества вместо 4-аминобензофенона, используемого в примере 62.

Пример 82. Транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 189-191°C.

Пример 83. Транс-N-[5-(3-фторметилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 199-200°C.

Пример 84. Транс-N-[5-(3-фторметоксифенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 198-200°C.

Пример 85. Транс-3-оксо-N-(6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 272-275°C.

Пример 86. Транс-N-[5-(2-дифторметоксифенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 239-240°C.

Пример 87. Транс-N-[5-(3-дифторметоксифенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 183-185°C.

Пример 88. Транс-N-[5-(3-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 182-184°C.

Пример 89. Транс-N-[5-(4-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 228-229°C.

Пример 90. Получение транс-N-(4-бензилфенил)-3-оксоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

(1) Получение 3-циан-2-гидроксипиридина.

К бисдиметилацеталу малонового альдегида (16,4 г) добавляют 0,5н соляную кислоту (40 мл). Смесь перемешивают 20 мин при 50°C и затем охлаждают до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляют триэтиламин (16 мл), а затем 2-цианацетамид (9 г). Всё перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и нагревают при 60°C в течение 90 мин и при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрируют, получая остаток, который перекристаллизовывают из смеси этанол-этиловый эфир, получая указанное соединение (7,49 г).

(2) Получение 2-бром-3-цианопиридина.

Тетрабутиламмонийбромид (35,4 г) и дифосфорпентоксид (15,58 г) суспендируют в толуоле (100 мл). После перемешивания при 70°C в течение 30 мин добавляют 3-циан-2-гидроксипиридин (6,59 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (200 г) и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 2). Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 . Концентрирование раствора дает маслянистый остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 4/1 до 3/1), получая твердое соединение. Данное твердое соединение перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (5,16 г).

(3) Получение спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3,4'-диона.

2-Бром-3-цианопиридин (2,96 г) и 1,4-циклогександион моноэтиленкеталь (3,47 г) растворяют в безводном тетрагидрофуране (38 мл). После охлаждения до -78°C добавляют н-бутиллитий (1,5М раствор в гексане, 12,64 мл) и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Дают повыситься температуре реакции до комнатной. Реакционную смесь выливают в воду (40 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой сушат над безводным MgSO_4 . Концентрирование раствора дает остаток, который перекристаллизовывают из смеси

этиловый эфир-гексан, получая иминоэфирное соединение (2,93 г). Данное соединение растворяют в ацетоне (5 мл) и 2н соляной кислоте (30 мл). Раствор кипятят 2 ч с обратным холодильником. После охлаждения добавляют к реакционной смеси 2н водный раствор гидроксида натрия, доводя рН до 4. Всю смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой сушат над безводным MgSO₄. Концентрирование раствора дает остаток, который перекристаллизовывают из смеси эфир-гексан, получая указанное соединение (1,07 г).

(4) Получение цис-4'-гидроксиспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3-она.

Спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3,4'-дион (1,6 г) суспендируют в тетрагидрофуране (37 мл). После охлаждения до 0°C к смеси добавляют по капле третбутоксалиюминийгидрид лития (1,0М раствор в тетрагидрофуране, 9,58 мл). После перемешивания смеси при 0°C в течение 90 мин добавляют 1н соляную кислоту, доводя рН до 2. Данную смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 4). Органический слой сушат над безводным MgSO₄. Концентрирование раствора дает указанное соединение (1,58 г).

(5) Получение транс-3-окоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонитрила.

Цис-4'-гидроксиспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-3-он (1,58 г) и триэтиламин (1,81 мл) растворяют в хлороформе (28 мл). После охлаждения раствора до 0°C добавляют к нему метансульфонилхлорид (0,67 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Всю смесь экстрагируют хлороформом (100 мл x 3). Органический слой сушат над безводным MgSO₄. Концентрирование дает маслянистый остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 2/1 до 1/2), получая твердое соединение. Данное твердое соединение перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая требуемый мезилат (2,03 г). Данное соединение растворяют в безводном диметилформамиде (30 мл) и добавляют цианид триэтиламмония (3,2 г). Смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду (100 мл). Всю смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой сушат над безводным MgSO₄. Концентрирование раствора дает маслянистый остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 3/1 до 2/1), получая твердое соединение. Данное твердое соединение перекристаллизовывают из смеси этиловый эфир-гексан, получая указанное соединение (515 мг).

(6) Получение транс-3-окоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонной кислоты.

Воду (6,6 мл) и концентрированную серную кислоту (2,2 мл) добавляют к транс-3-окоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонитрилу (515 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 13 ч. После охлаждения реакционной смеси до 0°C добавляют 4н водный раствор гидроксида натрия, доводя рН до 4. Осадившиеся кристаллы собирают фильтрованием, промывают водой, этанолом, а также изопропиловым эфиром и сушат. Получают указанное соединение (500 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ м.д.): 1,73-1,80 (2H, м), 1,81-1,94 (2H, м), 1,99-2,08 (2H, м), 2,14-2,22 (2H, м), 2,64-2,68 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J=7,8, 4,8 Гц), 8,28 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,89 (1H, дд, J=4,8, 1,5 Гц).

(7) Получение транс-N-(4-бензоилфенил)-3-окоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Транс-3-окоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбонную кислоту (26 мг) и 4-аминобензофенон (20 мг) растворяют в безводном пиридине (1 мл). Добавляют 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (29 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч.

Реакционную смесь выливают в воду (10 мл). Всю смесь экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушат над безводным MgSO₄. Концентрирование раствора дает маслянистый остаток, который очищают способом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 3/1 до 2/1), получая твердое соединение. Затем данное твердое соединение перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая указанное соединение (30 мг) в виде бесцветных кристаллов (температура плавления 214-216°C).

Соединения примеров 91-95 получают, применяя методику, по существу аналогичную описанной в примере 90-(7), заменяя 4-аминобензофенон, используемый в примере 90-(7), на подходящие амины.

Пример 91. Транс-N-[1-(3,5-дифторфенил)-4-имидазоллил]-3-окоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 269-271°C.

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
6,68	338
7,62	288
13,42	1202
14,22	693
14,36	1880
15,48	965
16,40	652
16,92	1240

17,00	1232
18,82	1258
19,30	690
20,02	908
20,12	932
20,26	515
21,56	663
22,80	560
22,90	755
23,12	538
23,34	520
23,42	502
23,88	1342
25,10	2087
26,70	722
28,64	348
28,98	272
29,66	273
31,42	273
31,94	315
32,08	353
34,06	293
36,02	267

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены в таких же условиях, как в примере 32.

Пример 92. Транс-3-оксо-N-(2-фенил-4-пиридил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 221-223°C.

Пример 93. Транс-3-оксо-N-(1-фенил-4-пиразолил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 240-242°C.

Пример 94. Транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пирролил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 214-217°C.

Пример 95. Транс-N-[1-(4-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 210-212°C.

Соединения примеров 96-98 получают, применяя методику, по существу аналогичную описанной в примере 57-(6), заменяя 4-аминобензофенон, используемый в примере 57-(6), на подходящие амины.

Пример 96. Транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пиразолил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 200-202°C.

Пример 97. Транс-3-оксо-N-(1-фенил-4-пиразолил)спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 223-225°C.

Рентгеновская дифракция порошка

2θ, градусы	Интенсивность, имп./с
8,14	1612
11,58	613

11,86	4470
12,60	1472
13,20	1208
13,30	975
15,86	1913
16,32	1665
17,72	2347
18,66	1482
18,76	2192
19,38	647
19,42	805
19,68	4470
19,76	3805
20,60	2302
21,46	1698
22,26	1375
22,34	1550
23,10	1422
23,88	588
24,48	697
24,66	3807
24,76	6918
25,28	992
25,38	1390
26,14	447
26,74	1853
27,50	2855
28,62	943
28,70	975
30,58	1747
31,22	543
33,68	670
33,78	918

Приведенные выше данные исследования рентгеновской дифракции порошка измерены в таких же условиях, как в примере 32.

Пример 98. Транс-N-[1-(3-фторфенил)-4-пиразолил]-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 176-178°C.

Соединения примеров 99-106 получают, применяя методику, по существу аналогичную описанной в примере 62-(6), заменяя 4-аминобензофенон, используемый в примере 62-(6), на подходящие амины.

Пример 99. Транс-3-оксо-N-(1-фенил-3-пиразолил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 249-250°C.

Пример 100. Транс-N-[1-(4-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 254-257°C.

Пример 101. Транс-N-[1-(2-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 239-241°C.

Пример 102. Транс-3-оксо-N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 221-223°C.

Пример 103. Транс-3-оксо-N-(5-фенил-3-изоксазол-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 259-261°C.

Пример 104. Транс-3-оксо-N-(6-фенил-3-пиридил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 249-251°C.

Пример 105. Транс-3-оксо-N-(2-фенил-3-тиазолил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 278-280°C.

Пример 106. Транс-3-оксо-N-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

Температура плавления 232-233°C.

Пример препарата 1.

20,0 г соединения примера 1, 417 г лактозы, 80 г кристаллической целлюлозы и 80 г неполного α -крахмала смешивают при помощи V-конического смесителя. К смеси добавляют 3,0 г стеарата магния и всё перемешивают. Из перемешанного порошка обычным способом прессуют 3000 таблеток, таким образом, что каждая таблетка имеет массу 150 мг и диаметр 7,0 мм.

Состав одной таблетки массой 150 мг:

соединение примера 1	5,0 мг
лактоза	104,25 мг
кристаллическая целлюлоза	20,0 мг
неполный α -крахмал	20,0 мг
стеарат магния	0,75 мг

Пример препарата 2.

10,8 г гидроксипропилцеллюлозы 2910 и 2,1 г полиэтиленгликоля 6000 растворяют в 172,5 г очищенной воды. В данном растворе диспергируют 2,1 г оксида титана, получая жидкость для покрытия. На 2500 таблеток, полученных в примере препарата 1, наносят покрытие путем распыления покрывающей жидкости, используя НСОАТЕР-MINI и получая таблетки с оболочкой, весом 155 мг.

Состав одной таблетки (155 мг):

таблетка, полученная в примере препарата 1	150 мг
гидроксипропилцеллюлоза 2910	3,6 мг
полиэтиленгликоль 6000	0,7 мг
диоксид титана	0,7 мг

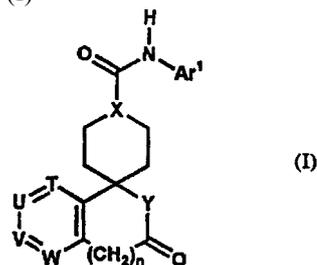
Промышленная применимость

Соединения настоящего изобретения демонстрируют NPY-антагонистические активности и полезны в качестве агентов для лечения различных заболеваний, связанных с NPY, например, сердечно-сосудистых нарушений, таких как гипертония, нефропатия, болезнь сердца, вазоспазм, артериосклероз и подобные, наруше-

ний центральной нервной системы, таких как булемия, депрессия, тревога, припадок, эпилепсия, слабоумие, боль, алкоголизм, синдром отмены наркотика и подобные, нарушений обмена веществ, таких как ожирение, диабет, гормональные нарушения, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и подобные, сексуальной и репродуктивной дисфункции, желудочно-кишечных нарушений, респираторных нарушений, воспаления или глаукомы и подобного.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (I)



где Ar¹ представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пирозинил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, оксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиримидинил, пирозолил, пиридил, тиадиазолил, пирролил, хинолил, триазинил и тиазолил, а указанный заместитель выбран из группы, включающей галоген, C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₇алканоил, C₂₋₆алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q-Ar²;

Ar² представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазолил и бензофуранил причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, гидрокси, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₇алканоил;

n равно 0 или 1;

Q представляет простую связь или карбонил;

T, U, V и W независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и гидрокси, причем по меньшей мере три из указанных T, U, V и W представляют указанную метиновую группу;

X представляет метиновую группу или азот;

Y представляет иминогруппу, которая может быть замещена C₁₋₆алкилом, или кислород;

его соль или сложный эфир.

2. Соединение по п.1, где арил в Ar^1 является фенилом.

3. Соединение по п.1, где гетероарил в Ar^1 обозначает пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, 1,2,4-триазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, хинолил или пиридо[3,2-b] пиридил.

4. Соединение по п.1, в котором T, U, V и W независимо представляют метин, который может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, гидроксила и C_{1-6} алкоксигруппы.

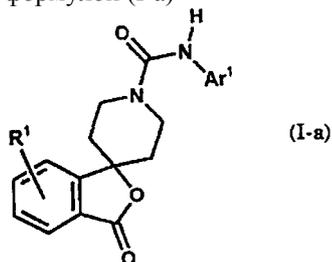
5. Соединение по п.4, в котором T, U, V и W независимо представляют метин, который может быть замещен галогеном.

6. Соединение по п.1, в котором один из T, U, V и W представляет азот.

7. Соединение по п.1, в котором Y представляет незамещенную иминогруппу или кислород.

8. Соединение по п.1, в котором Y представляет кислород.

9. Соединение по п.1, которое представлено общей формулой (I-a)



где Ar^1 представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пиразинил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, оксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиримидинил, пиразолил, пиридил, тиадиазолил, пирролил, хинолил, триазинил и тиазолил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил, C_{2-6} алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q- Ar^2 ;

Ar^2 представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазолил и бензофуранил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, гидрокси, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил;

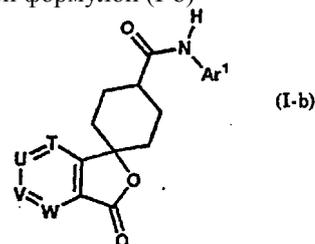
Q представляет простую связь или карбонил;

R^1 представляет атом водорода или галоген.

10. Соединение по п.9, где арил в Ar^1 обозначает фенил.

11. Соединение по п.9, где гетероарил в Ar^1 обозначает имидазолил, пиразолил, изоксазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиразинил, пиримидинил, хинолил или пиридо[3,2-b]пиридил.

12. Соединение по п.1, которое представлено общей формулой (I-b)



где Ar^1 представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пиразинил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, оксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиримидинил, пиразолил, пиридил, тиадиазолил, пирролил, хинолил, триазинил и тиазолил,

причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил, C_{2-6} алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q- Ar^2 ;

Ar^2 представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазолил и бензофуранил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, гидрокси, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил;

Q представляет простую связь или карбонил;

T, U, V и W независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и гидроксила и C_{1-6} алкоксигруппы, причем по меньшей мере три из T, U, V и W представляют указанную метиновую группу.

13. Соединение по п.12, где арил в Ar^1 обозначает фенил.

14. Соединение по п.12, где гетероарил в Ar^1 обозначает пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил или 1,2,4-триазинил.

15. Соединение по п.12, в котором один из Т, U, V и W представляют азот.

16. Соединение по п.12, в котором V представляет азот и каждый из Т, U и W представляет метиновую группу.

17. Соединение по п.1, которое представляет собой

N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(4-бензоилфенил)-2-метил-3-оксоспиро[изоиндолин-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(4-бензоилфенил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(4-ацетилфенил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-[1-(2-хинолил)-4-имидазол]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-N-[5-(2-метил-1-пропенил)-2-пиразинил]-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-(3-фенил-5-изоксазол)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[1-(7-бензо[b]фуранил)-4-имидазол]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[1-(3-дифторметоксифенил)-4-имидазол]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-[4-(2-пиридилкарбонил)фенил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(3,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[1-(3-хлорфенил)-4-имидазол]-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-(5-фенил-2-тиазолил)спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-3-оксо-N-[5-(2-пиридил)-2-пиразинил]спиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3,4-дигидро-N-(4-метил-2-бензотиазолил)-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(5-хлор-2-бензоксазол)-3,4-дигидро-3-оксоспиро[изохинолин-1(2Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(4-бензоилфенил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(7-метил-2-хинолил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(4-фенил-5-изоксазол)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(7-трифторметилпиридо[3,2-b]пиридин-2-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-[1-(3-хинолил)-4-имидазол]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(5-фенил-3-пиразолил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[5-(4-хлорфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-[5-(3-хинолил)-3-пиразолил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[5-(3-фторфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-[5-(3-трифторметилфенил)-2-пиримидинил]спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[5-(3-хлорфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-(7-фторметоксипиридо[3,2-b]пиридин-2-ил)-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

3-оксо-N-(5-фенил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-{1-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-4-имидазол}-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

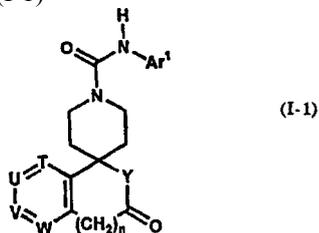
N-[4-(1-этил-2-имидазол)фенил]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

N-[1-(3-метоксифенил)-4-имидазол]-3-оксоспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

6-фтор-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиразинил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-карбоксамид,

29. Соединение по п.1, которое представляет собой транс-3-оксо-N-(2-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

30. Способ получения соединения общей формулы (I-1)



где Ar¹ представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пиазинил, имидазол, изоксазол, триазол, оксазол, бензотиазол, бензоксазол, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиримидинил, пиазол, пиридил, тиadiaзол, пирролил, хинолил, триазинил и тиазол, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₇алканоил, C₂₋₆алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой -Q-Ar²;

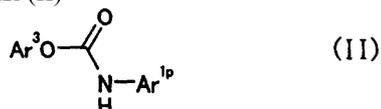
Ar² представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазол и бензофуранил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, гидрокси-C₁₋₆алкил, гидрокси, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₇алканоил;

Q представляет простую связь или карбонил;

T, U, V и W независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и гидроксила, причем по меньшей мере три из них представляют указанную метиновую группу;

n и Y имеют значения, описанные далее;

его соли или сложного эфира, который включает взаимодействие соединения общей формулы (II)



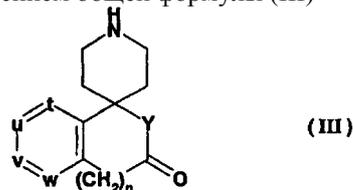
где Ar^{1ᵖ} представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пиазинил, имидазол, изоксазол, триазол, оксазол, бензотиазол, бензоксазол, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиримидинил, пиазол, пиридил, тиadiaзол, пирролил, хинолил,

триазинил и тиазол, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₇алканоил, необязательно защищенный C₂₋₆алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, необязательно защищенный гидрокси-C₁₋₆алкил, и группу, представленную формулой -Q^p-Ar^{2ᵖ};

Ar^{2ᵖ} представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазол и бензофуранил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, необязательно защищенный гидрокси-C₁₋₆алкил, необязательно защищенный гидрокси, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₇алканоил;

Ar³ представляет фенил, который может быть замещен галогеном или нитрогруппой;

Q^p представляет простую связь или необязательно защищенный карбонил; с соединением общей формулы (III)

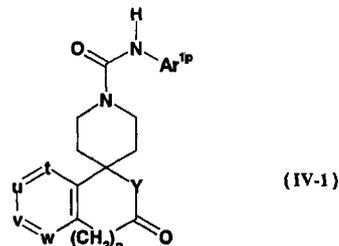


где n равно 0 или 1;

t, u, v и w независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и необязательно защищенного гидроксила, причем по меньшей мере три из них (t, u, v и w) представляют указанную метиновую группу;

Y представляет иминогруппу, которая может быть замещена C₁₋₆алкилом, или атомом кислорода;

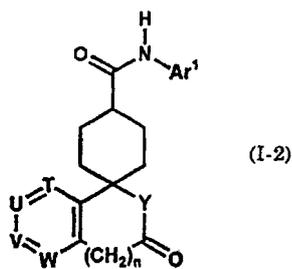
с получением соединения общей формулы (IV-1)



где Ar^{1ᵖ}, n, t, u, v, w и Y имеют те же значения, что указаны выше;

с необязательным последующим удалением защитной группы.

31. Способ получения соединения общей формулы (I-2)



где Ar^1 представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пирозинил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, оксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиримидинил, пиразолил, пиридил, тиадиазолил, пирролил, хинолил, триазинил и тиазолил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил, C_{2-6} алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, и группу, представленную формулой $-Q-Ar^2$;

Ar^2 представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазолил и бензофуранил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, гидрокси, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил;

Q представляет простую связь или карбонил;

T, U, V и W независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила и гидроксила, причем по меньшей мере три из них (T, U, V и W) представляют указанную метиновую группу;

n и Y имеют те же значения, что определены далее;

его соль или сложный эфир, который включает взаимодействие соединения (V)



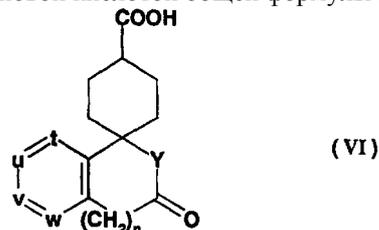
где Ar^{1p} представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, пирозинил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, оксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиримидинил, пиразолил, пиридил, тиадиазолил, пирролил, хинолил, триазинил и тиазолил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил, необязательно защищенный C_{2-6} алкилен, необязательно замещенный оксогруппой, необязательно за-

щищенный гидрокси- C_{1-6} алкил и группу формулы $-Q^p-Ar^{2p}$;

Ar^{2p} представляет арил или гетероарил, который может быть замещен одним или двумя заместителями, причем указанный арил или гетероарил выбран из группы, включающей фенил, хинолил, пиридил, имидазолил и бензофуранил, причем заместитель выбран из группы, включающей галоген, цианогруппу, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, необязательно защищенный гидрокси- C_{1-6} алкил, необязательно защищенный гидрокси, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алканоил;

Q^p представляет простую связь или необязательно защищенный карбонил;

с карбоновой кислотой общей формулы (VI)

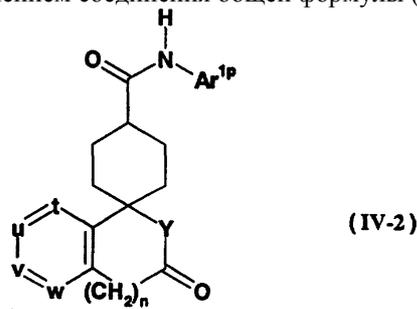


где n равно 0 или 1;

t, u, v и w независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила и необязательно защищенного гидроксила, причем по меньшей мере три из них (t, u, v и w) представляют указанную метиновую группу;

Y представляет иминогруппу, которая может быть замещена C_{1-6} алкилом, или атом кислорода;

или ее реакционноспособным производным, с получением соединения общей формулы (IV-2)



где Ar^{1p} , n, t, u, v, w и Y имеют те же значения, как описано выше;

с необязательным последующим удалением защитной группы.

32. Применение соединения общей формулы (I), его соли или сложного эфира в качестве антагониста рецептора нейропептида Y.

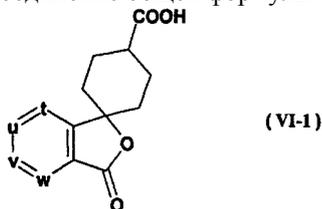
33. Применение соединения общей формулы (I), его соли или сложного эфира в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения булемии, ожирения или диабета.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение общей формулы (I), его соль или сложный

эфир для лечения заболеваний, опосредованных NPY Y5-рецептором.

35. Фармацевтическая композиция по п.34 для лечения булемии, ожирения или диабета, содержащая в качестве активного ингредиента соединение общей формулы (I), его соль или сложный эфир.

36. Соединение общей формулы (VI-1)



где t, u, v и w независимо представляют атом азота или метиновую группу, которая может иметь заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄-алкила и необязательно защищенного гидроксила, причем по меньшей мере три из них (t, u, v и w) представляют указанную метиновую группу.

37. Соединение по п.1, представляющее собой транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)

спиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

38. Соединение по п.1, представляющее собой транс-N-[5-(2-метилфенил)-2-пиримидинил]-3-оксоспиро[5-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

39. Соединение по п.1, представляющее собой транс-3-оксо-N-(5-фенил-2-пиримидинил)спиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

40. Соединение по п.1, представляющее собой транс-3-оксо-N-(1-фенил-4-пиразолил)спиро[7-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

41. Соединение по п.1, представляющее собой транс-N-[1-(3-фторфенил)-4-пиразолил]-3-оксоспиро[4-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.

42. Соединение по п.1, представляющее собой транс-N-[1-(2-фторфенил)-3-пиразолил]-3-оксоспиро[6-азаизобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамид.