



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 120 438** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **C 07 D 209/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94045867/04, 08.04.1993
(30) Приоритет: 10.04.1992 FR 9204391
(46) Дата публикации: 20.10.1998
(56) Ссылки: EP, патент, 429366, A1, C 07 D 209/44, 1991. EP, патент, 430771, A1, C 07 D 209/44, 1991.

(71) Заявитель:
Рон-Пуленк Роге С.А. (FR)
(72) Изобретатель: Даниель Ашар (FR),
Серж Гризони (FR), Жан-Люк Маллерон
(FR), Жан-Франсуа Пейронель (FR), Мишель
Табарт (FR)
(73) Патентообладатель:
Рон-Пуленк Роге С.А. (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПЕРГИДРОИЗОИНДОЛА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
Изобретение относится к новым производным пергидроизоиндола общей формулы (I), в которой символы R идентичные и представляют радикалы фенила, замещенные в случае необходимости атомом галогена или радикалом метила в положении 2 или 3, символ R¹ представляет радикал фенила, замещенный в случае необходимости в положении -2 радикалом алкила или алкилокси, содержащим 1 или 2 атома углерода, символ R² представляет атом

фтора или радикал гидроксид, символ R³ представляет атом водорода, или же символы R² и R³ представляют радикалы гидроксид, или же символ R² образует с R³ связь и символ R⁰ представляет атом водорода или представляет защитный радикал, а также их соли, когда они существуют, и их получение. Продукты по изобретению являются промежуточными соединениями синтеза для получения производных, обладающих антагонистической активностью относительно вещества Р. 3 с. и 4 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 120 438 C1

RU 2 120 438 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 120 438** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 209/44**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94045867/04, 08.04.1993

(30) Priority: 10.04.1992 FR 9204391

(46) Date of publication: 20.10.1998

(71) Applicant:
Ron-Pulenk Rore S.A. (FR)

(72) Inventor: Daniel' Ashar (FR),
Serzh Grizoni (FR), Zhan-Ljuk Malleron
(FR), Zhan-Fransua Pejronel' (FR), Mishel'
Tabart (FR)

(73) Proprietor:
Ron-Pulenk Rore S.A. (FR)

(54) **PERHYDROISOINDOLE DERIVATIVES AND METHOD OF PREPARATION THEREOF**

(57) Abstract:

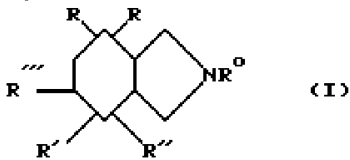
FIELD: chemical industry. SUBSTANCE:
present invention concerns perhydroisoindole
derivatives of general formula (I) wherein R
symbols are identical and are phenyl
radicals substituted optionally by halogen
or methyl in position 2 or 3, and R' is phenyl
substituted optionally in position 2 by
alkyl or alkoxy containing 1 or 2 carbon
atoms, R" is fluorine or hydroxy, and R''' is

hydrogen or R" and R''' are hydroxy, or
R" forms bond with R''', and R° is hydrogen or
protecting radical, and also salts thereof
when they are present, and preparation
thereof. Intermediate synthesis compounds
for preparation of derivatives having
antagonistic activity with respect to
compound P. EFFECT: improved properties of
the title compounds. 8 cl, 42 ex, 1 tbl

RU 2 1 2 0 4 3 8 C 1

RU 2 1 2 0 4 3 8 C 1

Изобретение относится к новым производным пергидроизоиндола общей формулы



в которой радикалы R, идентичные, означают радикал фенила, замещенный в случае необходимости атомом галогена или радикалом метил в положении 2 или 3;

радикал R' означает радикал фенил, замещенный в случае необходимости в положении -2 радикалом алкил или алкокси, содержащим 1 или 2 атома углерода;

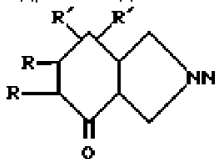
радикал R'' означает атом фтора или радикал гидрокси, и радикал R''' означает атом водорода, или же

радикалы R'' и R''' означают радикалы гидрокси, или же

радикал R'' образует с R''' связь, и радикал R⁰ означает атом водорода или защитный радикал,

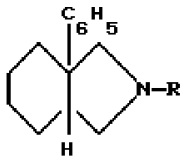
а также к их солям, которые представляют собой промежуточные соединения для получения производных, обладающих антагонистической активностью относительно вещества P.

В европейской заявке на патент EP 430771 были описаны производные пергидроизоиндолона формулы:



в которой радикалы R означают водород или образуют вместе связь, а радикалы R' означают радикалы фенил, в случае необходимости замещенные, которые представляют собой промежуточные соединения для получения пергидроизоиндолон с антагонистической активностью относительно вещества P (см. европейская заявка на патент EP 429366). Однако эти производные в основном проявляют активность в тестах на связывание, использующих гомогенаты большого мозга крысы, и обнаруживают меньшую активность в тестах на связывание, использующих лимфобластические культуры клеток человека.

В патенте США 4042707 описаны производные изоиндола общей формулы:



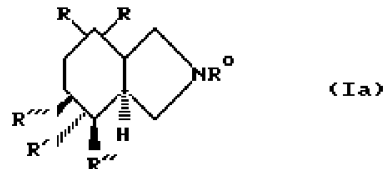
имеющие активность опия. Эти продукты не имеют активности относительно вещества P и совершенно непригодны как промежуточные соединения.

В общей формуле (I), когда R имеет в качестве заместителя галоген, этот последний можно выбирать среди хлора или фтора.

Защитный радикал R⁰ может

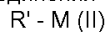
представлять любую защитную группу, совместимую в amino и его введение и удаление не изменяет остатка молекулы. В качестве примера можно назвать группы алкилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, бензил, в случае необходимости замещенный, формил, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, винилоксикарбонил, феноксикарбонил, 1-хлор-этоксикарбонил или хлоркарбонил.

Кроме того, продукты общей формулы (I) имеют различные формы стереоизомеров; само собой разумеется, что рацемические формы и стереоизомерные формы структуры:



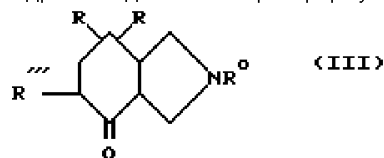
а также их смеси входят в объем настоящего изобретения. В частности, производные пергидроизоиндола, для которых R'' = гидрокси или фтор и R''' = водород, в форме (3aS, 4S, 7aS) в чистом виде, или в виде рацемической смеси (3aRS, 4RS, 7aRS); производные пергидроизоиндола, для которых R'' и R''' означают гидрокси в форме (3aS, 4S, 5S, 7aS) в чистом виде, или в виде рацемической смеси (3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS); производные пергидроизоиндола, для которых R'' образует с R''' связь, в форме (3aS, 7aR) в чистом виде, или в виде рацемической смеси (3aRS, 7aRS).

Согласно изобретению производное пергидроизоиндола общей формулы (I) можно получать действием металлорганического соединения общей формулы:



в которой

R' определено, как указано выше, и M представляет литий, радикал MgX или CeX₂, где X означает атом галогена, на соответствующее производное пергидроизоиндолона общей формулы:



в которой

R имеет вышеуказанное значение, R''' означает атом водорода или радикал гидрокси, в случае необходимости защищенный, и R⁰ представляет защитный радикал, определенный выше, затем в случае необходимости, удаляют защитный радикал группы R''', потом в случае необходимости превращают полученный продукт, в котором R'' представляет радикал гидрокси и R''' представляет атом водорода, а продукт, в котором R'' представляет атом фтора и R''' представляет атом водорода, или в продукт, для которого R'' и R''' образуют вместе связь, и в случае необходимости удаляют защитный радикал R⁰.

Защиту радикала R''' и удаление защитного радикала осуществляют обычными методами защиты и/или удаления радикалов гидрокси, которые не изменяют остаток молекулы.

Реакцию осуществляют в безводной

среде, с обычных условиях реакции металлорганических соединений с кетоном, которые не влияют на остаток молекулы. Работают, в частности, в простом эфире (например, тетрагидрофурана или простой этиловый эфир) в случае необходимости в присутствии безводного хлорида церия при температуре между -78°C и 30°C . Само собой разумеется, что в зависимости от природы защитного радикала $\text{R}^{\text{''}}$ этот последний можно удалять одновременно с реакцией.

Производное изоиндола общей формулы (I), для которой $\text{R}^{\text{''}}$ представляет атом фтора и $\text{R}^{\text{'''}}$ представляет атом водорода, можно получать фторированием производного изоиндола общей формулы (1), для которой R и $\text{R}^{\text{'}}$ имеют вышеуказанное определение, R^{0} представляет защитный радикал, $\text{R}^{\text{''}}$ представляет радикал гидрокси и $\text{R}^{\text{'''}}$ представляет атом водорода, затем удалением в случае необходимости защитного радикала R^{0} .

Реакцию выгодно осуществлять при помощи агента фторирования, такого как фторид серы [трифторид морфолино-серы, тетрафторид серы (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), трифторид диэтиламино-серы (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), трифторид фенил-серы (J. Am. Chem. Soc., 84, 3058 (1962)], такого как тетрафторид селена (J. Am. Chem. Soc., 96, 925 (1974)) или тетрафторфенилфосфоран (Tet. Lett., 907 (1973), работая в таком органическом растворителе, как хлорированный растворитель (дихлорметан, например) при температуре между -30 и 30°C .

Производное пергидроизоиндола общей формулы (I), для которой $\text{R}^{\text{''}}$ и $\text{R}^{\text{'''}}$ образуют вместе связь, можно получать дегидратацией соответствующего пергидроизоиндола общей формулы (I), в котором $\text{R}^{\text{''}}$ представляет радикал гидрокси и $\text{R}^{\text{'''}}$ представляет атом водорода и R и R^{0} имеют вышеуказанное определение; затем удалением в случае необходимости защитного радикала R^{0} .

Работают любым известным методом дегидратации спиртов, который не изменяет остаток молекулы. Дегидратацию осуществляют, в частности, в кислой среде, например, под действием сульфокислоты (паратолуолсульфокислоты...), серной кислоты, фосфорной кислоты, пятиокиси фосфора или окиси алюминия, или под действием смеси соляной кислоты-уксусной кислоты или бромистоводородной кислоты-уксусной кислоты, при температуре между 25°C и температурой флегмы реакционной смеси.

Когда хотят получить продукт общей формулы (I), в котором R^{0} представляет атом водорода, последующее удаление защитного радикала R^{0} осуществляют обычными методами. Особенно методами, описанными J. W. Greene. A. Wiley или McOmie в вышеуказанных ссылках.

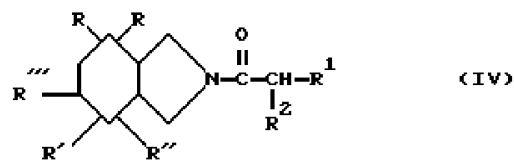
Производное пергидроизоиндолона общей формулы (III), в котором $\text{R}^{\text{'''}}$ представляет атом водорода формы (3aRS , 7aRS) может быть получено по методу, описанному в европейской заявке на патент EP 430771. Разделение стереоизомера (3aS , 7aS) осуществляют по аналогии с методами, описанными в этой заявке, и по методу, описанному ниже в примерах. Производное

пергидроизоиндолона общей формулы (III), в которой $\text{R}^{\text{'''}}$ представляет предварительно защищенный радикал гидрокси, можно получать также по аналогии с этим методом, или как описано ниже в примерах.

Обычно, когда хотят получить продукт общей формулы (I) формы (3aS , 7aS), разделение изомерных форм осуществляют преимущественно на уровне производного общей формулы (III) или на уровне другого промежуточного соединения, несущего радикал оксо в положении -4. Однако оно может быть осуществлено также на уровне производного общей формулы (I). Разделение осуществляют любым методом, известным и совместимым с молекулой.

В качестве примера, разделение можно осуществлять получением оптически активной соли, действием $\text{L}(+)$ или $\text{D}(-)$ -миндальной кислоты, или дибензоилвинной кислоты или дитолуолвинной кислоты, затем разделением изомеров кристаллизацией. Искомый изомер освобождают из его соли в основной среде.

Новые производные изоиндола общей формулы (I) представляют особый интерес как промежуточные соединения для получения продуктов общей формулы:

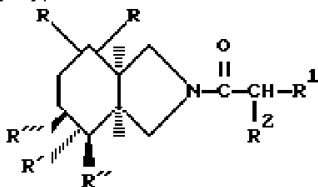


в которой

R , $\text{R}^{\text{'}}$, $\text{R}^{\text{''}}$, и $\text{R}^{\text{'''}}$ имеют вышеуказанное определение, и R^{1} представляет радикал фенил, в известных случаях замещенный одним или несколькими атомами галогена, или радикальными гидрокси, алкила, которые в известных случаях могут быть замещены (атомами галогена или радикалами amino, алкиламино или диалкиламино), алкилокси или алкилтио, которые в известных случаях могут быть замещены [радикалами гидрокси, amino, алкилами или диалкиламино, в случае необходимости замещенными (радикалами фенила, гидрокси или amino), или диалкиламино, алкильные части которых образуют с атомами азота, с которым они связаны, гетероцикл с 5 - 6 звеньями цепи, которые могут содержать другой гетероатом, выбираемый среди кислорода, серы или азота, замещенный в случае необходимости радикалом алкила, гидрокси, гидроксиалкила], или замещенный радикалами amino, алкиламино, диалкиламино, алкильные части которого могут образовывать с атомом азота, с которым они связаны, гетероцикл, такой, как определен выше, или представляет радикал циклогексаденила, нафтали или моно- или полициклический гетероцикл, насыщенный или ненасыщенный, содержащий от 5 до 9 атомов углерода и один или несколько гетероатомов, выбираемых среди кислорода, азота или серы, и замещенный в известных случаях атомом галогена или радикалом алкила или алкилокси, и R^{2} представляет атом водорода или галогена или радикал гидрокси, алкил, aminoалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, алкилокси, алкилтио, ацилокси, карбокси, алкилоксикарбонил,

диалкиламиноалкилоксикарбонил,
бензилокси-
в которой

R, R', R'' и R''' имеют указанные в пункте 1 значения, радикал R¹ означает фенил, замещенный, в случае необходимости, атомом галогена, гидроксил, прямым или разветвленным C₁-C₄ алкилом, алкокси, amino, диалкиламино, или представляет собой нафтил, тиенил, индолил, возможно замещенный алкилом или алкокси группой; R² - означает атом водорода, гидроксил, алкил, amino; в рацемической форме, в его стереоизомерных формах структуры IVa:



в его формах (R) или (S) в цепи CHR¹R², а также его солей.

Эти производные пергидроизоиндола представляют особый интерес как антагонисты вещества R.

В общей формуле (IV), когда R¹ содержит атом галогена, этот последний можно выбирать среди хлора, брома, фтора или йода.

В общей формуле (IV), когда R¹ представляет гетероцикл, моно- или полициклический, насыщенный или ненасыщенный, он означает, например, тиенил, фурил, пиридил дитиенил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, имидазолил, пирролил, триазазол, тиадиазолил, хинолил, изохинолил или нафтиридинил.

В общей формуле (IV), когда R¹ представляет фенил, замещенный цепью, несущей гетероцикл, этот последний можно выбирать среди пирролидинила, морфолино, пиперидинила, тетрагидропиридинила, пиперазинила, тиоморфолино.

Кроме того, когда символ R₂ представляет другой атом кроме атома водорода, цепь, замещенная на изоиндоле, представляет хиральный центр: само собой разумеется, что стереоизомерные формы и их смеси также входят в общую формулу (IV).

Производные пергидроизоиндола общей формулы (IV) можно получать из соединений изобретения, работая следующим образом:

Осуществляют реакцию кислоты общей формулы V:



или ее реакционного производного, в которой R₁ и R₂ имеют вышеуказанные определения, с производным изоиндола общей формулы (I), для которой R⁰ представляет атом водорода, затем в случае необходимости превращают полученный продукт, в котором R'' представляет радикал гидроксил и R''' представляет атом водорода, в продукт, в котором R'' представляет атом фтора и R''' представляет атом водорода, или в продукт, в котором R'' и R''' образуют вместе связь.

Само собой разумеется, что радикалы

амино, алкиламино или карбоксил, содержащиеся в R₁ и/или R₂, преимущественно предварительно защищают. Защиту осуществляют любой совместимой группой, введение и удаление которой не оказывают влияния на остаток молекулы. Особенно работают по методам, описанным J. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, a Wiley - Interscience Publication (1981).

или McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973)

Например:

- группы amino или алкиламино могут быть защищены радикалами метоксикарбонила, этоксикарбонила, трет.-бутоксикарбонила, аллилкарбонила, винилкарбонила, трихлорэтоксикарбонила, трихлорацетила, трифторацетила, хлорацетила, трифила, бензгидрила, бензила, аллила, формила, ацетила, бензилоксикарбонила или его замещенными производными;

- кислотные группы могут быть защищены радикалами метила, этила, трет.-бутила, бензила, замещенного бензила или бензгидрила.

Кроме того, когда R₂ представляет радикал гидроксил, предпочитают защищать сначала этот радикал. Защиту осуществляют, например, радикалом ацетила, триалкилсилила, бензила, в форме карбоната радикалом -COORa, в котором Ra представляет радикал алкила или бензила, или в форме кетона.

Когда осуществляют конденсацию реакционного производного кислоты общей формулы (V), работают преимущественно с помощью хлорангидрида, ангидрида, смешанного ангидрида или реакционного сложного эфира, в котором остаток сложного эфира представляет радикал суццинимидо, 1-бензотриазолила, в случае необходимости замещенного, 4-нитрофенила, 2,4-динитрофенила, пентахлорфенила или фталиимидо.

Реакцию осуществляют обычно при температуре между -40 и +40°C, в таком органическом растворителе, как хлорированный растворитель (дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ), углеводород (например, толуол), простой эфир (например, тетрагидрофуран, диоксан), сложный эфир (например, этилацетат), амид (например, диметилацетамид, диметилформамид), или кетон (например, ацетон) или в смеси этих растворителей, в присутствии такого акцептора кислоты, как азотированное основание, например, пиридин, диметиламинопиридин, N-метилморфолин или триалкиламин (особенно триэтиламин) или такого как эпоксид (например, окись пропилена). Можно также работать в присутствии такого агента конденсации, как карбодимид, [например, дициклогексилкарбодимид или 1-(3-диметиламино-пропил)-3-этилкарбодимид]. NN'-карбонилдиимидазол или 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидро-хинолин, или же в водноорганической среде в присутствии щелочного агента конденсации, как бикарбонат натрия.

В альтернативном случае, когда получают производное пергидроизоиндола общей формулы (IV), в которой R'' представляет

радикал гидрокси и R^{'''} представляет атом водорода, и когда хотят получить производное пергидроизоиндола, в котором R^{''} представляет атом фтора и R^{'''} представляет атом водорода, осуществляют фторирование полученного выше производного.

Фторирование осуществляют в условиях, описанных выше для фторирования производного общей формулы (I), в которой R^{''} представляет гидрокси, при температуре между -30 и +30°C.

В альтернативном случае, когда получают производное пергидроизоиндола общей формулы (IV), в которой R^{''} представляет радикал гидрокси и R^{'''} представляет атом водорода, и когда хотят получить производное пергидроизоиндола, в котором R^{''} и R^{'''} образуют вместе связь, осуществляют дегидратацию полученного выше производного.

Реакцию проводят в условиях, описанных выше для получения производных общей формулы (I), в которых R^{''} и R^{'''} образуют вместе связь, исходя из соответствующего производного пергидроизоиндола, в котором R^{''} представляет радикал гидрокси и R^{'''} представляет атом водорода.

Кислоты общей формулы (V) можно получить способами, описанными ниже в примерах, способами, описанными в европейской заявке на патент 429366, или по аналогии с этими способами.

Новые производные изоиндола общей формулы (I) или производные общей формулы (IV) можно очищать в случае надобности такими физическими способами, как кристаллизация или хроматография.

В случае необходимости новые производные общей формулы (I), в которой R⁰ представляет атом водорода, или продукт общей формулы (IV), в которой R¹ и/или R² содержат заместители amino или алкиламино, могут быть превращены в соли присоединения с кислотами. В качестве примеров солей присоединения с кислотами могут быть названы соли, образованные с минеральными кислотами (хлоридраты, бромидраты, сульфаты, нитраты, фосфаты) или с органическими кислотами (сукцинаты, фумараты, тартраты, ацетаты, пропионаты, малеаты, цитраты, метансульфонаты, паратолуолсульфонаты, изетионаты, или с их производными замещения).

Особый интерес представляют продукты общей формулы (I), в которой:

радикалы R идентичные, представляют фенил,

радикал R['] представляет фенил, замещенный в случае необходимости в положении -2 радикалом алкила или алкилокси, содержащим 1 или 2 атома углерода,

радикал R^{''} представляет атом фтора или радикал гидрокси, и радикал R^{'''} представляет атом водорода или же

радикалы R^{''} и R^{'''} означают гидрокси, или же радикал R^{''} образует с R^{'''} связь, и

радикал R⁰ означает атом водорода или радикал бензила или трет.-бутоксикарбонила.

Среди этих продуктов особенно интересны продукты:

-7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-бутоксикарбонил-4- пергидроизоиндол; -7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергид

роизоиндолдиол;

-7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.

-бутоксикарбонил-4,5- пергидроизоиндолдиол; -7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол;

5 -2-бензил-7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол.

Производные изоиндола общей формулы (IV), которые противодействуют эффектам вещества P, могут находить применение в областях анальгезии, при возникновении астматических приступов, аллергии, для воздействия на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему в качестве антиспазматических средств, или на иммунную систему, а также в области стимуляции секреции и выделения слизистой жидкости.

В самом деле, продукты общей формулы (IV) обнаруживают сродство к рецепторам вещества P при дозах между 10 и 1000 нМ согласно исследованиям по методикам, которые описаны в литературе: D.G.Payan et coll., J. of Immunology, 133(6), 3260-5 (1984); Stereospecific receptors for substance P on cultured human 1M-9 lymphoblasts et Mcpherson et coll., J.Pharmacol.Meth., 14, 213 (1985) 5 Analysis of radioligand binding experiments.

Кроме того, многие продукты показали антагонистический эффект по отношению к веществу P в способе, описанном S.Rosell et coll., Substance P. изд. США Von Euler and B.Pernow, Raven Press, Нью-Йорк (1977), стр.83-88, исследуемые продукты обнаруживают противодействие сокращениям подвздошной кишки свинки, вызванным веществом P, или сокращениями подвздошной кишки морской свинки, вызванным септидом, при концентрациях от 6 до 1000 нМ.

Вещество P известно своим участием в некоторых областях патологии:

- Agonists and antagonist of substance P, A.S. Dutta Drugs of the futur, 12 (8), 782 (1987);

40 - Substance Pand pain: an updatnig, J.L. Henry, TINS, 3 (4), 97 (1980);

- Substance P in inflammatory reactions and pain, Rosell, Actual. Chem. Ther., 12 - serie, 249 (1985).

45 - Effects of Neuropeptides on Production of Inflammatory Cytokines by Human Monocytes, M. Lotz et coll., Science, 241, 1218 (1988).

- Neuropeptides and the pathogenesis of allergy, Allergy, 42, 1-11 (1987);

50 - Substance P in Human Essential Hypertension, J. Cardiocascular Pharmacology, 10 (suppl. 12), 5172 (1987).

Исследование некоторых производных изоиндола общей формулы (IV) по методу A. Saria et coll., Arch. Pharmacol., 324, 212-218 (1983), примененному к морской свинке, позволило обнаружить тормозящее действие увеличения проницаемости капилляров, вызванное септидом (агонист относительно вещества P), что показывает противовоспалительную активность:

60 Исследуемый продукт - DE₅₀

Пример использования 1 - 0,04 мг/кг в.в. - 3,5 мг/кг п.о.

Инъекция вещества P животному провоцирует гипотензию. Продукты, исследованные по методу C.A.Maggi et coll., J. Auton. Pharmac., 7, 11-32 (1987),

обнаруживают антагонистическое действие относительно этой гипотензии у морской свинки. Определяют дозу DE₅₀, которая снижает на 50% гипотензию, вызванную внутривенным впрыскиванием 250 нг/кг вещества Р.

Соединения формулы I - DE₅₀ - мг/кг в в

Пример использования 1 - 0,15

Инъекция вещества Р провоцирует у животного бронхоспазм. Сжатие бронхов, вызванное на живом организме у морской свинки инъекцией веществ Р или избирательного агониста вещества Р: [Pro⁹] вещество Р, исследовалось по методу H. Kongett et R. Posseler, Archiv. Exp. Path. Pharmac., 195, 71-74 (1940). Это сжатие бронхов тормозилось инъекцией продукта общей формулы (IV), что показывает противоастматическую активность.

Определяют дозу DE₅₀, которая снижает на 50% бронхоспазм, вызванный 3 мкг/кг при внутривенном введении [Pro⁹] вещества Р. В этом методе DE₅₀ продукта примера использования 1 составляет 0,7 мг/кг при внутривенном введении.

С другой стороны, производные изоиндола общей формулы (IV) не имеют токсичности, они оказались нетоксичными у мышей при внутривенном введении при дозе 10 мг/кг или при подкожном введении при дозе 40 мг/кг.

Следующие примеры, данные без ограничения, иллюстрируют настоящее изобретение.

В примерах, которые следуют ниже, если нет специального упоминания, спектры ядерного магнитного резонанса ЯМР протона сделаны при 250 МГц в диметилсульфоксиде; химические замещения выражены в ппм.

Пример 1

В суспензию 20 г 7,7-дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон (3aS, 7aS) и 31,6 г безводного хлористого церия в 250 см³ сухого тетрагидрофурана добавляют капля по капле, при комнатной температуре, при перемешивании, суспензию бромида 2-метоксифенилмагния (полученную из 75,3 г 2-броманизола и 9,8 г магния) в 100 см³ сухого тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, обрабатывают 400 см³ водного насыщенного раствора хлористого аммония, разбавляют 200 см³ этилацетата, промывают 300 см³ воды (два раза), затем 300 см³ водного насыщенного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 5,8 см, высота 26,5 см), осуществляя элюирование при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (80/20 по объемам) и отбирая фракции по 100 см³. Фракции 9 - 29 соединяют и концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) досуха. Получают 17,82 г

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон (3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,36 (9H, -C(CH₃)₃); 1,54 (dmt, J= 14, 1H, H

экваториальный -CH₂ - в 5); 2,3 (dmt, J= 14, 1H, H экваториальный -CH₂ - в 6); 2,34 (td, J=14 и 2,5, 1H, H осевой -CH₂ - в 5); 3,07 (td, J=14 и 2,5, H осевой -CH₂ - в 6); 3,49 (S, 3H, -OCH₃); 2,6 - 3,6 (mt, другой -CH₂ - и -CH); 6,85 - 7,7 (mt, 14H, ароматические).

В раствор 7,63 г

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон (3aS, 4S, 7aS) в 66 см³ диоксида добавляют при комнатной температуре раствор 100 см³ 5,2 н. солянокислого диоксида. Реакционную смесь перемешивают 1 час при этой температуре, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток промывают ацетонитрилом, удаляют влагу, затем сушат. Получают 4,88 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолон- (3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата в форме белых кристаллов с точкой плавления 271°C (блок Макэн).

7,7-Дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 7aS) можно получать следующим образом.

В суспензию 80 г 7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 7aS)-хлоргидрата в 400 см³ сухого дихлорметана добавляют при комнатной температуре при перемешивании 34,3 см³ триэтиламина, 58,6 г ди-трет.-бутил-дикарбоната, затем 2,98 г 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, промывают 100 см³ водного раствора лимонной кислоты, затем 100 см³ водного раствора гидрокарбоната натрия, потом 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 106,5 г 7,7-дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 7aS) в форме оранжевой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,4 (S, 9H, -C(CH₃)₃); 2,11 (td, J=15 и 7,5, 1H, H осевой -CH₂ - в 5); 2,3 (dt, J= 15 и 3,5, 1H, H экваториальный -CH₂ - в 5); 2,75 - 2,9 (mt, 4H, -CH₂ в 6 и -CH₂ - в 1); 3,26 (dd, J=7,5 и 7, 1H, -CH в 3a); 3,35 (dd, J = 11 и 7, 1H, 1H -CH₂ в 3); 3,97 (mt, 1H, -CH в 7a); 4,1 (d, J= 11, 1H, другой H -CH₂ в 3); 7,1 - 7,7 (mt, 10H, ароматические).

7,7-Дифенил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 7aS)-хлоргидрат можно получить следующим образом.

В суспензию 20 г 7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон- (3aRS, 7aRS)- хлоргидрата в 250 см³ этилацетата медленно добавляют, при перемешивании, 50 см³ 4 н. водного раствора гидроокиси натрия; перемешивание продолжают до исчезновения исходного продукта.

Органический раствор промывают 100 см³ дистиллированной воды, 100 см³ насыщенного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и фильтруют. В полученный раствор добавляют при перемешивании раствор 9,3 г D-(-)-миндальной кислоты в 50 см³ этилацетата. Образованные кристаллы фильтруют, обезвоживают, промывают 50

см³ этилацетата (два раза) и сушат. Кристаллы снова поглощают раствором 220 см³ ацетонитрила и 60 см³ дистиллированной воды, смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании в течение 15 минут; образованные кристаллы фильтруют и снова кристаллизуют из смеси 100 см³ ацетонитрила и 35 см³ дистиллированной воды. Получают 6,4 г D-манделата

7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 7aS).
К 6,4 г D-манделата 7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон (3aS, 7aS), растворенных в 100 см³ этилацетата добавляют 50 см³ 1 н. водного раствора гидроокиси натрия; реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходного продукта; органический раствор промывают 50 см³ дистиллированной воды, 50 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и фильтруют; его подкисляют при перемешивании введением 2 см³ 9 н. раствора соляной кислоты в этаноле; полученные кристаллы обезвоживают, промывают этилацетатом, затем изопропилоксидом и сушат. Получают 4,24 г 7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон - (3aS, 7aS)-хлоргидрата в форме белых кристаллов с точкой плавления 270°C с разложением.

2-(2-Метоксифенил)-(S)-пропионовую кислоту можно получать по аналогии с методами, описанными D.A. Evans et coll., Tetrahedron, 44, 5525, (1988), по следующему принципу работы.

В охлажденный до +5°C раствор 4,1 г 4-метил-5-фенил-3-[(2-метоксифенил)-2-(S)-пропионил] 2-оксазолидинона (4S, 5S) в 60 см³ тетрагидрофурана и 30 см³ воды добавляют 1,52 г гидроокиси лития. Реакционную смесь перемешивают 3 часа при этой температуре, затем, после возврата к комнатной температуре, добавляют этилацетат, декантируют, водную фазу подкисляют 1 н. водным раствором соляной кислоты, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из гексана, обезвоживают и сушат. Получают 0,4 г 2-(2-метоксифенил) (S)-пропионовой кислоты в форме белых кристаллов с точкой плавления 102°C. $[\alpha]_D^{20} = +84,6^\circ$ (c=1; CHCl₃).

2-Метил-5-фенил-3-[(2-метоксифенил)-2-(S)-пропионил]-2-оксазолидинон-(4S, 5S) можно получать следующим способом.

В охлажденный до -50° раствор 10 г 4-метил-5-фенил-3-[(2-метоксифенил)-ацетил] 2-оксазолидинона-(4S, 5S) в 150 см³ тетрагидрофурана добавляют 19,1 г 1,1,1,3,3,3-гексаметил-дисилазаната натрия, перемешивают 45 минут при этой температуре, затем добавляют 7,72 см² йодистого метила. Реакционную смесь перемешивают потом 15 часов при комнатной температуре, после этого разбавляют этилацетатом, промывают 50 см³ воды,

затем 50 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученный остаток кристаллизуют из окиси изопропила, обезвоживают и сушат. Получают 4,2 г 4-метил-5-фенил-3-[(2-метоксифенил)-2-(S)-пропионил]2-оксазолидинона -(4S, 5S) в форме белого твердого вещества.

4-метил-5-фенил-3-[(2-метоксифенил)ацетил] -2-оксазолидинон-(4S, 5S) можно получать следующим способом.

В суспензию 1,89 г гидрида натрия (80%-ная дисперсия в вазелине) в 200 см³ сухого тетрагидрофурана добавляют при комнатной температуре 9,38 г 2-метоксифенилуксусной кислоты.

Охлаждают эту суспензию до -30°C, добавляют 7,77 см³ хлорида пивалоила, затем добавляют, наконец, охлажденный до -78°C раствор, полученный введением 35,27 см³ 1,6 М раствора бутиллития в гексане в охлажденный до -78°C раствор 10 г 4-метил-5-фенил 2-оксазолидинона (4S, 5S) в 200 см³ сухого тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают 45 минут при -30°C, затем после возврата к комнатной температуре добавляют 200 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, потом 500 см³ этилацетат; после декантации органическую фазу промывают два раза 100 см³ воды, затем два раза 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия; сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 4,8 см, высота 36 см), элюируя при давлении 0,6 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (85/15, затем 80/20 по объемам) и отбирая фракции по 50 см³. Фракции 14 - 31 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 13,6 г

4-метил-5-фенил-3-[(2-метоксифенил)ацетил]-2-оксазолидинона- (4S, 5S) в форме желтого масла.

Пример 2

Работая по методу примера 1, исходя из 3 г 7,7-дифенил-2-трет.-буксокарбонил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 7aS) и суспензии бромида 2-метил-фенилмагния (полученной из 4,6 см³ 2-бромтолуола и 0,93 г магния в 15 см³ безводного тетрагидрофурана), получают 1,5 г 7,7-дифенил 4-(2-метилфенил)-2-трет.

-буксокарбонил-4-пергидроизоиндолон-(3a S, 4S, 7aS) в форме масла, используемого в том же виде в следующем опыте.

Хлоргидрат

7,7-дифенил-4-(2-метилфенил)-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 4S, 7aS) можно получать следующим способом.

Работая по примеру 1, исходя из 1,2 г 7,7-дифенил-4-(2-метилфенил)2-трет.-буксокарбонил-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 4S, 7aS) получают 0,68 г 7,7-дифенил-4-(2-метилфенил)-4-пергидроизоиндолон-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрат.

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3325,

3100-3000, 3000-2850, 3000-2300, 1600, 1585, 1560, 1495, 1445, 750, 700.

Пример 3

Работая по способу примера 1, исходя из 2,75 г

7,7-дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолона-(3aRS, 7aRS). 1,73 г безводного хлористого церия и суспензии бромида 2-метоксифенилмагния (полученный из 6,57 г 2-броманизола и 0,84 г магния), получают 2,72 г 7,7-дифенил

4-(2-метоксифенил) 2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндола-(3aRS, 4RS, 7aRS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): при комнатной температуре наблюдают смесь ротамеров: 1,3 и 1,35 (mt, 1H, 1H -CH₂- в 5); 2,15-2,4 (mt, 2H, другой H -CH₂- в 5 и 1H -CH₂- в 6); 2,5-3,6 (mt, -CH₂- и -CH <); 3,35 и 3,39 (2S, 3H, -OCH₃); 4,68 и 4,72 (2S, 1H, -OH); 6,8 - 7,7 (mt, 14H ароматические).

Работая по способу примера 1, исходя из 2,7 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) 2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндола-(3aRS, 4RS, 7aRS), получают 1,77 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-4-(2-метоксифенил)-хлоргидрата в форме белого твердого вещества.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,55 (d-широкий, J=14, 1H, H-экваториальный -CH₂- в 5); 2,34 (td, J=14 и 2,5, 1H, H осевой -CH₂- в 5); 2,37 (d - широкий, J=14, 1H, H экваториальный -CH₂- в 6); 2,52 (mt, 1H -CH₂- в 1); 2,93 (td, J=14 и 2,5; 1H, H осевой -CH₂- в 6); 3 - 3,3 (mt, 3H, -CH₂- в 3 и другой H -CH₂- в 1); 3,42 (s, 3H, -OCH₃); 3,4-3,7 (mt, 2H, -CH < в 3a и 7a); 5,3 (mf плечо, 1H) -OH); 6,8-7,7 (mt, 14H, ароматические).

7,7-Дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон-(3aRS,7aRS) можно получать следующим способом.

В суспензию 10 г 7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон-(3aRS,7aRS)- хлоргидрата в 50 см³ сухого дихлорметана добавляют при комнатной температуре и при перемешивании 4,3 см³ триэтиламина, 7,4 г ди-трет.-бутил-дикарбоната, затем 0,37 г 4-диметиламино-пиридина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, промывают 150 см³ водного раствора лимонной кислоты, затем 100 см³ водного раствора гидрокарбоната натрия, потом 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 11 г 7,7-дифенил-2-трет.

-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолона-(3aRS, 7aRS) в форме воздушной массы кремового цвета.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,38 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,08 (td, J = 14 и 6, 1H, H осевой -CH₂- в 5); 2,28 (dmt, 1H, H экваториальный -CH₂- в 5); 2,7-2,85 (mt, 4H, -CH₂- 1 и -CH₂- в 6); 3,27 (mt, 2H, -CH < в 3a и 1H -CH₂- в 3); 3,9-4,05 (mt, 2H, -CH < в 7a и другой H -CH₂- в 3); 7,1-7,7 (mt, 10H ароматические).

Пример 4

В раствор 11,66 г

7,7-дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолона-(3aS,7aS) в 70 см³ сухого тетрагидрофурана добавляют

капля по капле при комнатной температуре и при перемешивании суспензию 10,78 г бромида фенилмагния в 65 см³ окиси диэтила. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, доводят до флегмы в течение 5 часов, затем обрабатывают 250 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, разбавляют 200 см³ этилацетата, промывают 200 см³ воды (два раза), потом 200

см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 5,3 см, высота 31,5 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (90/10 по объемам) и отбирая фракции 100 см³. Фракции 23-48 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 5,75 г

4,7,7-трифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндола-(3aS,4S,7aS) в форме бледно-желтой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,37 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 1,65 (mt, 2H, -CH₂- в 5); 2,28 (d - широкий, J = 14, 1H, H экваториальный -CH₂- в 6); 2,65 (t, J = 9, 1H -CH₂- в 1); 2,85 (mt, 1H, -CH < в 3a); 3,05 (td, J = 14 и 3,5; 1H, H осевой -CH₂- в 6); 3,25 (mt, 2H другой H -CH₂- в 1 и 1H -CH₂- в 3); 3,4 (d, J = 11, 1H другой H -CH₂- в 3); 3,5 (mt, 1H, -CH < в 7a); 4,4 (s, 1H, OH); 7,1-7,6 (mt, 15H ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3425, 3100-3000, 3000-2850, 1680, 1600, 1580, 1495, 1475, 1410, 1365, 1170, 750, 700.

В раствор 6,8 г

4,7,7-трифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S,7aS) в 60 см³ диоксана добавляют при комнатной

температуре раствор 115 см³ 6,3 н. солянокислого диоксана. Реакционную смесь перемешивают 2 часа при этой температуре, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток промывают ацетонитрилом, обезвоживают, затем сушат. Получают 4 г

4,7,7-трифенил-4-пергидроизоиндол-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-4-(2-метоксифенил)-хлоргидрата в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,51 (td, J=14, 1H, H осевой -CH₂- в 5); 1,72 (d-широкий, J=14, 1H, H экваториальный -CH₂- в 5); 2,34 (d-широкий, J= 14, 1H, H экваториальный -CH₂- в 6); 2,42 (td, J=10, 1H -CH₂- в 1); 2,87 (td, J=14, 1H, H осевой -CH₂- в 6); 2,94 (mt, 1H, -CH < в 3a); 3,05-3,25 (mt, 3H, другой H -CH₂- в 1 и -CH₂- в 3); 3,57 (mt, 1H, -CH в 7a); 5,67 (mf, 1H, OH); 7,1-7,6 (mt, 15H ароматические); 8,9 (2 mf, 1H каждый, NH₂⁺).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3500-3250,

3100-3000, 3000-2825, 2800-2250, 1600, 1580, 1495, 1445, 1075, 750, 700.

Пример 5

В суспензию 26,4 г 5-ацетокси-7,7-дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолона-(3aRS, 5RS, 7aRS) и 43,3 г безводного хлорида церия в 265 м³ сухого тетрагидрофурана добавляют капля по капле при комнатной температуре и при перемешивании суспензию 30,9 г бромиды 2-метоксифенилмагния в 170 см³ сухого тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, обрабатывают 400 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, вводят в 1000 см³ этилацетата, затем фильтруют на целите. Органическую фазу декантируют, сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04-0,06 мм, диаметр 7 см, высота 55 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (70/10 по объемам) и отбирая фракции по 250 см³, фракции 10-19 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 18 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-бутоксикарбонил-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS)- в форме белых кристаллов с точкой плавления 229°C.

В раствор 5,15 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-бутоксикарбонил-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS) в 25 см³ диоксана добавляют при комнатной температуре раствор 25 см³ 6 н. солянокислого диоксана. Реакционную смесь перемешивают 1 час при этой температуре, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток промывают 20 см³ ацетонитрила, обезвоживают и сушат. Получают 4,5 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS)-хлоргидрата в форме белых кристаллов с точкой плавления при температуре выше 300°C.

5-Ацетокси-7,7-дифенил-2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолон (3aRS, 5RS, 7aRS) можно получать следующим способом.

В суспензии 19 г 5-ацетокси-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон-(3aRS, 5RS, 7aRS)-хлоргидрата в 200 см³ сухого дихлорметана добавляют при температуре около 5°C, при перемешивании, 46,9 см³ триэтиламина, 11,8 г ди-трет.-бутилдикарбоната, затем 0,3 г 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, затем промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, Органическую фазу декантируют, сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 120 см³ окиси изопропила. Получают 21 г 5-ацетокси-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолона-(3aRS, 5RS, 7aRS) в

форме белых кристаллов с точкой плавления 213°C.

Хлоргидрат

5-ацетокси-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолон-(3aRS, 5RS, 7aRS) можно получать следующим способом.

В раствор 51,2 г 5-ацетокси-7,7-дифенил-2-винилоксикарбонил-4-пергидроизоиндолинона-(3aRS, 5RS, 7aRS) в 118 см³ диоксана добавляют при комнатной температуре раствор 394 см³ 5,2 н. солянокислого диоксана. Реакционную смесь перемешивают 1 час при этой температуре, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток перекристаллизовывают из 200 см³ кипящего этанола. Получают 13,4 г хлоргидрат 5-ацетокси-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолона-(3aRS, 5RS, 7aRS) в форме белых кристаллов с точкой плавления при температуре выше 300°C.

5-Ацетокси-7,7-дифенил-2-винилоксикарбонил-4-пергидроизоиндолинон (3aRS, 5RS, 7aRS) можно получать следующим способом.

В раствор 58 г 5-ацетокси-2-бензил-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолинона-(3aRS, 5RS, 7aRS) в 580 см³ сухого дихлорметана добавляют при комнатной температуре и при перемешивании 13,6 см³ винилхлорформиата. Реакционную смесь доводят до флегмы растворителя в течение 1 часа, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 400 см³ смеси окиси диизопропила и петролейного эфира (50/50 по объемам). Получают 51,4 г 5-ацетокси-7,7-дифенил-2-винилоксикарбонил-4-пергидроизоиндолинона-(3aRS, 5RS, 7aRS) в форме желтых кристаллов с точкой плавления 205 - 210°C.

5-Ацетокси-2-бензил-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндолинон-(3aRS, 5RS, 7aRS) можно получать следующим способом.

В раствор 86 г 6-ацетокси 4,4-дифенил 2-циклогексенона и 96 см³ N-бутоксиметил-N-триметилсилилметилбензиламина в 1000 см³ дихлорметана добавляют 15 капель трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 15 часов, затем добавляют 2 г карбоната натрия и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 7 см, высота 70 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (20/80 по объемам) и отбирая фракции по 200 см³. Фракции 6 - 10 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 70 г 5-ацетокси-2-бензил-7,7-дифенил-4-(3aRS, 5RS, 7aRS)-пергидроизоиндолинона в форме меда (точка плавления ниже 40°C).

N-Бутоксиметил-N-триметилсилилметилбензиламин можно получать по методу Y. Terao et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 2762 (1985).

6-Ацетокси-4,4-дифенил-2-циклогексенон можно получать по методу, описанному W. Oppolger et coll., Helv. Chim. Acta, 59, 2012 (1976).

Пример 6

Хлоргидрат
7,7-дифенил-4-фтор-4-(2-метоксифенил)-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) можно получать следующим способом.

В раствор 2,07 г 7,7-дифенил-4-фтор-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-бутоксикарбонил-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в 20 см³ диоксана добавляют при комнатной температуре раствор 20 см³ 6,3 н. солянокислого диоксана. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 3 часов, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 40 см³ абсолютного этанола, кристаллы обезвоживают, потом сушат. Получают 1 г хлоргидрата 7,7-дифенил-4-фтор-2-(2-метоксифенил)-пергидроизоиндол (3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 270 °С.

7,7-Дифенил-4-фтор-4-(2-метоксифенил) 2-трет.-бутоксикарбонил-пергидроизоиндол-(3aS, 4S, 7aS) можно получать следующим образом.

В охлажденный до 0 °С раствор 6,48 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) 2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндол-ола-(3a S, 4S, 7aS) в 70 см³ сухого дихлорметана добавляют капля по капле раствор 4,3 см³ трехфтористой диэтиламиносеры в 20 см³ сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 3 часа при этой температуре, промывают 100 см³ насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, затем 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 4,8 см, высота 26 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (95/5 по объемам) и отбирая фракции по 50 см³. Фракции 34 - 63 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 2,2 г 7,7-дифенил-4-фтор-4-(2-метоксифенил) 2-трет.-бутоксикарбонил-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Пример 7
Хлоргидрат

4,4-дифенил-7-(2-метоксифенил)2,3,3a, 4,5,7a-гексагидроизоиндола-(3aS, 7aRS) можно получать следующим способом.

Раствор 8,56 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) 2-трет.-бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в 53 см³ уксусной кислоты и 30 см³ 12 н. соляной кислоты нагревают до 95 °С в течение 45 минут, затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток перекристаллизовывают из 20 см³ ацетонитрила. Получают 5,5 г хлоргидрата

4,4-дифенил-7-(2-метоксифенил)-2,3,3a, 4,5,7a-гексагидроизоиндол-(3aS, 7aRS) в форме белых кристаллов с точкой плавления выше 300 °С и используют в сыром состоянии в последующих синтезах.

Пример 8
В суспензию 84,4 г бромида

2-метоксифенилмагния в 1000 см³ тетрагидрофурана добавляют капля по капле при комнатной температуре, при перемешивании, раствор 22 г 5-ацетокси-2-бензил-7,7-дифенил-4-пергидроизоиндол-ола-(3aRS, 5RS, 7aRS) в 220 см³ тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, обрабатывают 200 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, вводят в 200 см³ окиси этила и 200 г льда. Органическую фазу декантируют, сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 250 см³ петroleйного эфира, затем перекристаллизовывают из 200 см³ метанола; кристаллы промывают 200 см³ окиси изопропила. Получают 16,4 г 2-бензил-7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS) с точкой плавления 236 °С.

Пример 9
В 13 г 1,4-дитолуил-L-тарtrat 7,7-дифенил 4-(2-метоксифенил)-

4,5-пергидроизоиндолдиола-(3a S, 4 S, 4S, 5S, 7aS) растворенному в 260 см³ метанола добавляют 520 см³ воды и 70 см³ 1 н. водного раствора гидроокиси натрия; реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходного продукта. Образованные кристаллы фильтруют, обезвоживают и сушат. Получают 766 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3a S, 4 S, 5 S, 7aS) с точкой плавления 235 °С.

1,4-Дитолуил-L-тарtrat
7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3a S, 4 S 5S, 7aS) можно получать следующим способом.

В раствор 30 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3a RS, 4 RS, 5 RS, 7a RS) в 500 см³ метанола добавляют, при перемешивании, 29,2 г (-)-дитолуил-1,4-L-винной кислоты. После полного растворения реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа); полученную воздушную массу кристаллизуют из 500 см³ окиси этила. Полученные кристаллы с постоянной вращательной способностью перекристаллизовывают из смеси этанола и воды (60/40 по объемам). Получают 13,3 г 1,4-дитолуил-L-тарtrat 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aS, 4S, 5 S, 7aS) с точкой плавления 240 °С.

7,7-Дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол-(3aRS, 4 RS, 5 RS, 7a RS) можно получать следующим способом.

Смесь 2 г 2-бензил-7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS) и 50 см³ этанола нагревают до 65 °С при перемешивании; добавляют 0,65 г 20%-ного гидроокиси палладия на угле, затем реакционную смесь гидрируют, при перемешивании, при температуре 65 °С и при атмосферном давлении. После 1 часа реакции теоретический объем водорода поглощается; реакционную смесь фильтруют,

потом концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 10 см³ окиси изопропила. Получают 1,45 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aRS, 4 RS, 5 RS, 7aRS) с точкой плавления 230 °С.

Пример 10.

Раствор 8,56 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2 трет. бутоксикарбонил-4-пергидроизоиндолл (3a S, 4 S, 7a S) в 53 см³ уксусной кислоты и 30 см³ 12Н хлороводородной кислоты нагревают при 95 °С в течение 45 минут, затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток перекристаллизовывают из 20 см³ ацетонитрила. Получают 5,2 г хлоргидрата 4,4-дифенил-7-(2-метоксифенил)-2,3,3а, 4,5,7а-гексагидроизоиндола (3aS, 7aS) в форме белых кристаллов, плавящихся при температуре выше 300 °С, который используется в неочищенном состоянии в следующих синтезах.

Пример использования 1

В суспензию 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолл-(3aS, 4 S, 7aS)-хлоргидрата в 60 см³ сухого дихлорметана добавляют 0,025 г 1-гидроксibenзотриазола, 0,38 г 2-(2-метоксифенил) (S)-пропионовой кислоты, 0,32 см³ диизопропилэтиламина, затем охлаждают этот раствор до +5 °С и быстро добавляют суспензию 0,43 г 1-(3-диметиламинопропил) 3-этилкарбодиимид-хлоргидрата в 10 см³ сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 2 часа при +5 °С, 1 часа при комнатной температуре, промывают 20 см³ воды, затем промывают 20 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия (два раза) сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0.04 - 0.06 мм, диаметр 2,8 см, высота 20 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (80/20 по объемам) и отбирая фракции по 25 см³. Фракции 9 - 15 соединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из смеси ацетонитрила и окиси диизопропила. Получают 0,17 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-(2-метоксифенил) (S)-пропионил] - 4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 244 °С.

Пример использования 2

Работая по способу примера использования 22, приведенного ниже, исходя из 0,68 г 7,7-дифенил-4-(2-метилфенил)-4-пергидроизоиндолл- (3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,28 см³ хлористого фенилацетила, получают 0,4 г 7,7-дифенил-4-(2-метилфенил)-2-фенилацети л-4- пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 208 °С.

Пример использования 3

В суспензию 1,1 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолл-(3aRS, 4RS, 7aRS)-хлоргидрата в 25 см³ сухого дихлорметана добавляют при комнатной температуре 0,35 см³ триэтиламина, затем 0,33 см³ хлористого фенилацетила. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при этой температуре, разбавляют 200 см³ дихлорметана, промывают 100 см³ насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, 100 см³ воды (два раза), затем насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметра 2 см, высота 22 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (55/45 по объемам) и отбирая фракция по 20 см³. Фракция 11-18 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученный остаток кристаллизуют из 70 см³ ацетонитрила, кристаллы обезвоживают и сушат. Получают 0,5 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-фенилаце тил-4-пергидроизоиндоллола- (3aRS, 4RS, 7aRS) в форме белого твердого вещества.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,5 (dmt, J = 14, 1H, 1H экваториальный -CH₂- в 5); 2,26 (dmt, J = 14, 1H, H экваториальный -CH₂- в 6); 2,31 (td, J = 14, и 3, 1H, H осевой -CH₂- в 5); 2,85 (mt, 1H, -CH <в 3a); 3,02 (td, J = 14 и 2,5, 1H, H осевой -CH₂- в 6); 3,2 - 3,6 (mf, -CH₂- и CH <); 3,44 (S, 3H, -OCH₃); 6,8 - 7,6 (mt, 19H ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3100-3000, 3000-2850, 2840, 1640, 1600, 1580, 1495, 1450, 1245, 1030, 750, 720, 700.

Пример использования 4

В суспензию 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолл-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата в 80 см³ сухого дихлорметана добавляют 0,025 г 1-гидроксibenзотриазола, 0,27 см³ 2-фенил (S)-пропановой кислоты, 0,32 см³ диизопропилэтиламина, затем охлаждают этот раствор до +5 °С и быстро добавляют суспензию 0,43 г 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиими дхлоргидрата в 10 см³ сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 2 часа при +5 °С, 18 часов при комнатной температуре, промывают 20 см³ воды, затем промывают 20 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия (два раза) сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2,8 см, высота 20 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (65/35 по объемам) и отбирая фракции по 25 см³. Фракции 6 - 12 соединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из окиси диизопропила. Получают 0,53 г

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-фенил (S)-пропионил]-4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 128°C с разложением.

Пример использования 5

В суспензию 0,75 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-3(аS, 4S, 7аS)-хлоргидрата в 60 см³ сухого дихлорметана добавляют 0,024 г 1-гидроксибензотриазола, 0,33 г 2-ацетилкси-2-фенил (S)-уксусной кислоты, затем охлаждают этот раствор до +5°C и быстро добавляют суспензию 0,4 г 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиамида хлоргидрата в 20 см³ сухого дихлорметана, затем раствор 0,63 см³ диизопропилэтиламина в 20 см³ сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 2 часа при +5°C, 24 часа при комнатной температуре, разбавляют 120 см³ дихлорметана, промывают 100 см³ воды, затем 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2,5 см, высота 39 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (50/50 по объемам) и отбирая фракции по 60 см³. Фракции 6 - 10 соединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 0,96 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-ацетилкси-2-фенил (S)-ацетил]-4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): при комнатной температуре наблюдают смесь двух ротамеров: 1,25 (dmt, J = 14, Н экваториальный -CH₂- в 5); 1,4 (dmt, J = 14, Н экваториальный -CH₂- в 5); 2,01 (S, 3H, -OCOCH₃); 2,27 (mt, 2H, Н -CH₂- в 5 и 1H -CH₂- в 6); 2,65 - 3,6 (mt, -CH₂- и -CH <); 3,22 (S, 3H, -OCH₃); 4,38 (S, OH ротамера); 4,86 (S, OH другого ротамера); 5,66 (S, -CO-CH-O ротамера); 5,88 (S, -CO-CH-O другого ротамера); 6,6 - 7,6 (mt, 19H ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3400, 3100-3000, 3000-2850, 2830, 1740, 1660, 1600, 1580, 1495, 1450, 1235, 1050, 755, 700.

В раствор 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-ацетилкси-2-фенил (S)-ацетил]-4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в 30 см² этанола добавляют 1,4 см³ 1 н. водного раствора натрия, затем 10 см³ воды. Реакционную смесь доводят до флегмы в течение 1 часа, концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), вводят в 50 см³ воды, затем в 1,5 см³ 1 н. водного раствора соляной кислоты и экстрагируют 40 см³ этилацетата (3 раза). Органические фазы соединяют, промывают 50 см³ воды, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2,5 см, высота 27 см), элюируя при давлении 0,4 бар азота смесью циклогексана и

этилацетата (50/50 по объемам) и отбирая фракции по 30 см³. Фракции 2 - 5 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток растирают в окиси изопропила. Получают 0,6 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) 2-[2-гидрокси-2-фенил (S)-ацетил]-4-пергидроизоиндола - (3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 256°C.

Пример использования 6

Работая по примеру использования 4, исходя из 2,25 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-3(аS, 4S, 7аS)-хлоргидрата и 1,25 г 2-трет. -бутоксикарбониламино-2-фенил (S)-уксусной кислоты, получают 0,35 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) 2-[2-трет. -бутоксикарбониламино-2-фенил (S)-ацетил]-4-пергидроизоиндола -(3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): при комнатной температуре наблюдают смесь ротамеров: 1,3 и 1,4 (2S, -C(CH₃)₃); 1,3 - 1,7 (mt, 1H -CH₂- в 5); 2,15 - 2,45 (mt, 2H, другой Н -CH₂- в 5 и Н-CH₂- в 6); 2,7 - 3,7 (mt, -CH₂- и -CH <); 3,33 и 3,4 (2S, -OCH₃); 4,84 и 5,11 (2S, 1H NCO-CH- N двух изомеров); 6,6 - 7,7 (mt, 19 H ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3580, 3550 - 3450, 3420, 3100 - 3000, 3000 - 2850, 2835, 1710, 1645, 1600, 1580, 1490, 1455, 1395, 1370, 1240, 1170, 1030.

Работая по примеру 1, исходя из 0,62 г 7,7-дифенил-4-(2- метоксифенил) 2-[2-трет. -бутоксикарбониламино-2-фенил (S)-ацетил]-4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS), получают 0,54 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-амино-2-фенил (S)-ацетил]-4-пергидроизоиндол-3(аS, 4S, 7аS)-хлоргидрата в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): наблюдают смесь диастереоизомеров: 1,34 и 1,53 (2 dmt, J = 14, 1H в целом, Н экваториальный -CH₂- в 5 для двух изомеров); 2,31 (mt, 2H, другой Н -CH₂- в 5 и 1H группы -CH₂- в 6); 2,8 - 3,7 (mt, -CH₂- и -CH <); 3,36 и 3,42 (2S, 3H, -OCH₃); 4,76 - 4,95 (2S, 1H, NCO-CH-N двух изомеров); 6,6 - 7,7 (mt, 19H ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3425, 3100 - 3000, 3000 - 2850, 2830, 3150 - 2500, 1660, 1600, 1585, 1495, 1450, 1235, 1030, 755, 700.

Пример использования 7

В раствор 0,28 г (2-метоксифенил)-уксусной кислоты в 20 см³ сухого дихлорметана добавляют 0,28 г карбонилдиимидазола. Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют последовательно суспензию 0,7 г 4,7,7-трифенил-4-пергидроизоиндол-3(аS, 4S, 7аS)-хлоргидрата в 20 см³ сухого дихлорметана, потом 0,48 см³ триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при комнатной температуре, разбавляют 100 см³ дихлорметана, промывают 100 см³ воды (два раза), затем 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат

на сульфате магния и концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2 см, высота 16 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (55/45 по объемам) и отбирая фракции по 20 см³. Фракции 7 - 8 соединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 16 см³ ацетонитрила. Кристаллы обезвоживают и сушат. Получают 0,3 г 4,7,7-трифенил-(2-метоксифенил)-2-ацетил-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 236°C.

Пример использования 8

Работая, как в примере использования 4, исходя из 1,13 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,42 г (2-метоксифенил)уксусной кислоты, получают 0,61 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-метоксифенил)-ацетил]4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в виде белых кристаллов с точкой плавления 204°C.

Пример использования 9

Работая, как в примере 4, исходя из 0,75 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,28 г (3-метоксифенил)-уксусной кислоты, получают 0,54 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(3-метоксифенил)фенил]-ацетил-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 185°C.

Пример использования 10

Работая по примеру использования 4, исходя из 0,75 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,28 г (4-метоксифенил)-уксусной кислоты, получают 0,61 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(4-метоксифенил)-ацетил]-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS)- в форме белых кристаллов с точкой плавления 211°C.

Пример использования 11

Работая по примеру использования 4, исходя из 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,38 г 1-нафтил-уксусной кислоты, получают 1,16 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-(1-нафтил ацетил)-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белого твердого вещества с точкой плавления 225°C.

Пример использования 12

Работая по примеру использования 4, исходя из 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,34 г 3-тиенил-уксусной кислоты, получают 0,53 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(3-тиенил)-ацетил]4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 106°C при разложении.

Пример использования 13

В раствор 0,44 г 3-индолил-уксусной кислоты в 20 см³ сухого дихлорметана

добавляют 0,41 г карбонилдиимидазола. Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют последовательно суспензию 1,1 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aRS, 4RS, 7aRS)-хлоргидрата в 25 см³ сухого дихлорметана, потом 0,7 см³ триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при комнатной температуре, разбавляют 100 см³ дихлорметана, промывают 100 см³ воды (два раза), затем 100 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2 см, высота 22 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (35/65 по объемам) и отбирая фракции по 20 см³. Фракции 7-8 соединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток растирают в окиси диизопропила. Получают 0,17 г 7,7-дифенил-2-(3-индолилацетил)-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолола-(3aRS, 4RS, 7aRS) в форме белого твердого вещества.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): 1,48 (d-широкий, J=14,5 1H, H экваториальный -CH₂- в 5); 2,27 (d-широкий, J=14,5 1H, H экваториальный -CH₂- в 6); 2,32 (td, J=14,5 и 2, 1H, H осевой -CH₂- в 5); 3,02 (td, J=14,5 и 2, 1H, H осевой -CH₂- в 6); 2,88 и 3,2 - 3,7 (2mt, соответственно 1H и 5H, -CH₂- и -CH); 3,44 (s, 3H, -OCH₃); 3,52 (s, 2H, -N-COCH₂-); 6,8 - 7,6 (mt, 19H, ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3425, 3125-3000, 3000-2850, 1625, 1585, 1490, 1460, 1235, 1030, 745, 700.

Пример использования 14

В суспензию 0,96 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата в 25 см³ сухого дихлорметана добавляют последовательно при комнатной температуре и при перемешивании раствор 0,43 г хлористого 2-(3-индолил)-2-оксо-ацетил в 20 см³ сухого дихлорметана, затем раствор 0,6 см³ триэтиламина в 5 см³ сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 24 часа при этой температуре, затем разбавляют 200 см³ дихлорметана, промывают 100 см³ н. водного натрия, 50 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2,5 см, высота 31 см), элюируя при давлении 0,4 бар азота смесью 1,2-дихлорэтана и метанола (70/30 по объемам) и отбирая фракции по 15 см³. Фракции 2 - 9 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 1,15 г 7,7-дифенил-2-[2-оксо-2-(3-индолил)ацетил]-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в

форме воздушной массы оранжевого цвета.

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см^{-1}): 3400, 3250, 3100-3000, 3000-2850, 2835, 1650-1600, 1580, 1520, 1490, 1455, 1235, 1030, 755, 700.

В раствор 1,1 г 7,7-дифенил-2-[2-оксо-2-(3-индолил)-ацетил (RS)] 4-(2-метоксифенил)

4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4 S, 7aS) в 35 см^3 этанола добавляют при комнатной температуре и при перемешивании 0,38 г борогидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают 4 часа при этой температуре, затем обрабатывают 2 см^3 уксусной кислоты и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток растворяют в 100 см^3 этилацетата, органическую фазу промывают 50 см^3 0,1 н. водного раствора щелочи натрия, 50 см^3 воды, затем 50 см^3 насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия, 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2,8 см, высота 27 см), элюируя при давлении 0,4 бар азота смесью 1,2-дихлорэтана и метанола (96/4 по объемам) и отбирая фракции по 10 см^3 . Фракции 17 - 31 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток растирают в окиси диизопропила. Получают 0,45 г 7,7-дифенил-2-[2-гидрокси-2-(3-индолил)-(RS)-ацетил]-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d_6): при комнатной температуре наблюдают смесь изомеров и ротамеров: 1,4 (mt, 1H, H экваториальный $-\text{CH}_2-$ в 5); 2,3 (mt, 2H, H осевой $-\text{CH}_2-$ в 5 и 1H $-\text{CH}_2-$ в 6); 2,5 - 3,8 (mt, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH} <$); 3,30 - 3,32 - 3,35 и 3,38 (4S, OCH_3 различных изомеров и ротамеров); 5 - 5,12 - 5,24 и 5,28 (4S, 1H, N-CO-CH-O различных изомеров и ротамеров); 6,5 - 7,8 (mt ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см^{-1}): 3420, 3125-3000, 3000-2850, 2830, 1630, 1600, 1580, 1495, 1450, 1235, 1030, 755, 745, 700.

Пример использования 15

Работая по способу примера использования 4, исходя из 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,39 г (5-фтор-3-индолил)-уксусной кислоты, получают 0,36 г

7,7-дифенил-2-[(5-фтор-3-индолил)-ацетил] 4-(2-

метоксифенил)-4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 170 $^{\circ}\text{C}$ при разложении.

Пример использования 16

Работая по примеру использования 4, исходя из 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,41 г (5-метокси-3-индолил)-уксусной кислоты, получают 0,66 г

7,7-дифенил-2-(5-метокси-3-индолил)-ацетил-4-(2-метоксифенил)

4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS) в форме

воздушной массы бежевого цвета.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d_6): 1,5 (d-широкий, $J=14$, 1H, H экваториальный группы $-\text{CH}_2-$ в 5); 2,29 (d-широкий, $J=14$, 1H, H экваториальный группы $-\text{CH}_2-$ в 6); 2,35 (td, $J=14$ и 2,5; 1H осевой группы $-\text{CH}_2-$ в 5); 3,04 (td, $J=14$ и 2,5; H осевой группы $-\text{CH}_2-$ в 6); 2,8 - 3,9 (mt, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH} <$); 3,44 (s, $-\text{OCH}_3$); 3,75 (s, N CO-CH_2-); 3,89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ индола); 6,7 - 7,7 (mt, 18 H ароматические); 10,3 (mf, 1H, NH индола).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см^{-1}): 3300-2200, 3125-3000, 3000-2850, 2830, 1625, 1600, 1580, 1485, 1450, 1230, 1215, 1025, 755, 700.

Пример использования 17

Работая по примеру использования 4, исходя из 0,75 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,32 г (1-метил-3-индолил)-уксусной кислоты,

получают 0,56 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(1-метил-3-индолил)-ацетил] 4-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4S, 7aS) в форме воздушной массы бежевого цвета.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d_6): при комнатной температуре наблюдают смесь двух ротамеров: 1,42 (mt, 1H, 1H $-\text{CH}_2-$ в 5); 2,31 (mt, 2H, другой H группы $-\text{CH}_2-$ в 5 и 1H группы $-\text{CH}_2-$ в 6); 2,94 (mt, другой H группы $-\text{CH}_2-$ в 6); 2,7 - 3,6 (mt, $-\text{CH}_2-$ и $\text{CH} <$); 3,37 (S, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,45 и 3,5 (2S, 2H, $-\text{COCH}_2\text{Ar}$); 3,72 и 3,78 (2S, 3H, NCH_3); 6,8 - 7,7 (mt, 19H ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см^{-1}): 3400, 3125-3000, 3000-2850, 2830, 1637, 1600, 1580, 1485, 1450, 1235, 1050, 750, 700.

Пример использования 18

В раствор 4,5 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндоллола-(3aS, 4RS, 5RS, 7aRS)-хлоргидрата в 100 см^3 дихлорметана, охлажденный до 0 $^{\circ}\text{C}$, добавляют 4,2 см^2 триэтиламина, затем 2,4 г хлорангидрида (2-метоксифенил)-уксусной кислоты в 50 см^3 дихлорметана. Перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут; реакцию смесь промывают два раза 10 см^3 воды, сушат на сульфате магния и концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа). Кристаллизованное твердое вещество поглощают в 100 см^3 окиси диизопропила, затем фильтруют, промывают 50 см^3 насыщенного раствора бикарбоната натрия, потом 50 см^3 окиси диизопропила. Получают 4,35 г

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) (2-метоксифенил)-2-ацетил-4,5-пергидроизоиндоллола-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS) в форме твердого вещества светло-бежевого цвета с точкой плавления 278 $^{\circ}\text{C}$.

Хлорангидрид (2-метоксифенил)уксусной кислоты получают из смеси 2,2 г (2-метоксифенил)-уксусной кислоты и 20 см^3 хлористого тионила, доведенной до флегмы в течение 30 минут. После концентрации досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 2,4 желтого масла, используемого в сыром виде в последующих синтезах.

Хлорангидрид (2-метоксифенил)уксусной кислоты получают из смеси 2,2 г (2-метоксифенил)-уксусной кислоты и 20 см^3 хлористого тионила, доведенной до флегмы в течение 30 минут. После концентрации досуха при пониженном давлении (2,7 кПа) получают 2,4 желтого масла, используемого в сыром виде в последующих синтезах.

Пример использования 19
 Работая по примеру использования 18, исходя из 0,5 г 7,7-дифенил-4-фенил-4,5-пергидроизоиндолд иол-(3aS, 4S, 5S, 7aS)-хлоргидрата и 0,39 г (2-метоксифенил)-уксусной кислоты, получают 0,4 г 7,7-дифенил-4-фенил-(2-метоксифенил)-2-ацетил-4,5- пергидроизоиндолдиола-(3aS, 4S, 5S, 5S, 7aS) в форме белого твердого вещества с точкой плавления 150 °С при разложении.

Пример использования 20
 Работая по примеру 1, исходя из 0,5 г 7,7-дифенил-4-фенил-4,5-пергидроизоиндолд иол-(3aS, 4S, 5S, 7aS)- хлоргидрата и 0,25 г 2-(2-метоксифенил)-(S)-пропионовой кислоты, получают 0,52 г 7,7-дифенил-4-фенил-2-[2-(2-метоксифенил) (S)-пропионил][4,5-пергидроизоиндолдиола-(3 aS, 4S, 5S, 7aS) в форме белого твердого вещества с точкой плавления 158 °С с разложением.

Пример использования 21
 В раствор 0,9 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS)-хлоргидрата, 0,4 г 3-индолил-уксусной кислоты и 20 мг 1-гидрокси-бензотриазол-гидрата в 90 см³ дихлорметана, охлажденный до 0 °С, добавляют 0,46 г 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодими да и 0,34 см³ диизопропиламина. Перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов, подкисляют при помощи HCl 0,1 н, затем поглощают в насыщенном водном растворе хлористого натрия. Органическую фазу декантируют, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученную воздушную массу перекристаллизовывают из 10 см³ кипящего ацетонитрила. Получают 0,85 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил) (3-индолил)-2-ацетил 4,5-пергидроизоиндолдиола-(3aRS, 4RS, 5RS, 7aRS) в форме белого твердого вещества с точкой плавления 266 °С.

Пример использования 22
 В суспензию 0,14 г 7,7-дифенил-4-фтор-4-(2-метоксифенил)-пергидроиндол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата в 7 см³ сухого дихлорметана добавляют при комнатной температуре 0,1 см³ триэтиламина, затем 0,04 см³ хлористого фенилацетила. Реакционную смесь перемешивают 5 часов при этой температуре, разбавляют 100 см³ дихлорметана, промывают 40 см³ насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, затем 40 см³ воды, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха про пониженном давлении (2,7 кПа). Полученный остаток растирают в окиси изопропила. Получают 0,1 г 7,7-дифенил-4-фтор-4-(2-метокси-фенил)-2-фенилацетил-пергидроизоиндола- (3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): при комнатной температуре наблюдают смесь ротамеров: 1,62 (m, 1H, 1H группы -CH₂- в 5); 2 - 3,8 (m, -CH₂- и - CH <); 3,38 и 3,42 (2S, 3H, -OCH₃); 6,7 - 7,6 (m, 19H, ароматические).

Инфракрасный спектр (KBr), характеристики полос (см⁻¹): 3100-3000, 3000-2850, 2840, 1640, 1600, 1580, 1495, 1455, 1240, 1030, 765, 720, 700.

Пример использования 23
 В раствор 1,5 г 4,4-дифенил-7-(2-метоксифенил)-2,3,3a,4,5,7a -гексагидро-изоиндол-(3aS, 7aR)- хлоргидрата в 20 см³ дихлорметана, охлажденный до 0 °С, добавляют 1,5 см³ триэтиламина, затем 1,6 г хлорангидрида (2-метоксифенил)-уксусной кислоты.

Перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов; реакционную смесь промывают 2 раза 40 см³ воды, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 3,6 см, высота 25 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (75/25 по объемам) и отбирая фракции по 25 см³. Фракции 14 - 28 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученную желтую воздушную массу перекристаллизовывают из 10 см³ циклогексана, чтобы получить 0,38 г 4,4-дифенил-(2-метоксифенил)-2-ацетил-7-(2-метоксифенил)-2,3,3a, 4,5,7a-гексагидро-изоиндола (3aS, 7aR) в форме твердого вещества бежевого цвета с точкой плавления 142 °С.

Пример использования 24
 Работая по примеру использования 4, но исходя из 2 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-(3aS, 4S, 7aS)-хлоргидрата и 0,96 г 3-индолилуксусной кислоты, получают 2,17 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(3-индолил)-ацетил] -4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 142 °С.

Пример использования 25
 Работая по примеру использования 4, но исходя из 0,73 г 7,7-дифенил-(4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндол-(3aS, 4S, 7aS)- хлоргидрата и 0,5 г 2-(2-бензилоксифенил)-(S)-пропионовой кислоты, получают 0,73 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-бензил оксифенил)(S)-пропионил] 4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): При комнатной температуре наблюдают смесь ротамеров: 1,15 (2d, 3H группы CH₃); 3,35 (2S, 3H группы OCH₃); 3,98 и 3,78 (2q, 1H группы CH -CH₃); 4,2 (S, 1H группы OH); 4,6 - 5 (2dd, 2H группы CH₂O); 6,7 - 7,6 (m, 23H ароматические).

В раствор 0,73 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-бензил оксифенил) (S)-пропионил] -4-пергидроизоиндола-(3aS, 4S, 7aS), полученный выше, в 20 см³ абсолютного этанола, добавляют 0,005 г 10%-ного палладия на угле и пропускают при комнатной температуре пузырьки водорода в реакционную смесь в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтруют на целите, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток

хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2,4 см, высота 20 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (80/20 по объемам) и отбирали фракции 30 см³. Фракции 3 - 8 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 0,2 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-(2-гидроксифенил)-(S)-пропионил] 4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белых кристаллов с точкой плавления 150 °С при разложении.

2-(2-Бензилоксифенил)-(S)-пропионовую кислоту можно получать следующим образом. Раствор 1,07 г N-[2-(2-бензилоксифенил)(S)-пропионил]2,10-сультам-(1R, 2S)-камфоры в смеси 0,47 см³ 30%-ного водного раствора щелочи натрия и 10 см³ тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа), затем разбавляют 20 см³ дистиллированной воды, водную фазу экстрагируют при помощи 25 см³ дихлорметана, подкисляют 3 см³ водного раствора 37%-ной соляной кислоты, и, наконец, экстрагируют 3 раза 25 см³ дихлорметана. Органическую фазу сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 0,5 г 2-(2-бензилоксифенил)(S)-пропионовой кислоты в форме бесцветного масла.

Спектр ЯМР протона (CDCl₃): 1,5 (d, 3H группы CH₃-CH); 4,18 (q, 1H группы CH-CH₃); 5,1 (A₂, 2H группы OCH₂); 6,95 - 7,45 (, 9H ароматические).

N-[2-(2-Бензилоксифенил)(S)-пропионил]-2,10-сультам-(1R, 2S)-камфару можно получать следующим способом.

В раствор 4,1 г N-[2-(2-бензилоксифенил)ацетил] 2,10-сультам-(1R, 2S)-камфоры в 40 см³ тетрагидрофурана, охлажденный до -78 °С, добавляют частями 1,62 г трет.-бутилата калия, затем добавляют в эту суспензию капля по капле раствор 2,63 см³ йодистого метила в 2 см³ тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при -78 °С в течение 18 часов, затем добавляют 40 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония. После возврата к комнатной температуре реакционную смесь экстрагируют 80 см³ этилацетата, органическую фазу промывают два раза 25 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 4 см, высота 39 см), элюируя при давлении 0,3 бар азота дихлорметаном и отбирая фракции по 25 см³. Фракции 21 - 53 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из окиси диизопропила. Получают 1,1 г (N-[2-(2-бензилоксифенил)(S)-пропионил]2,10-сультам-(1R,2)камфоры в форме белых кристаллов с точкой плавления

131 °С.

N-[(2-Бензилоксифенил)-ацетил] 2,10-сультам-(1R, 2S)-камфару можно получать следующим способом.

5 В раствор, охлажденный до +10 °С, 3,23 г 2,10-сультам-(1R, 2S)-камфоры в 16 см³ сухого дихлорметана добавляют капля по капле раствор 0,74 г щелочи натрия в 20 см³ дистиллированной воды, затем 0,03 см³ Аликвата 336®. Потом добавляют капля по капле при +10 °С раствор 3,9 г хлористого (2-метоксифенил)-ацетила в 5 см³ дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 1 час при +10 °С, декантируют, водную фазу экстрагируют 80 см³ дихлорметана, органические фазы соединяют, промывают 80 см³ дистиллированной воды, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток кристаллизуют из 15 см³ окиси диизопропила. Получают 4,1 г (N-[(2-бензилоксифенил)-ацетил]-2,10-сультам (1R, 2S)- камфары в форме белых кристаллов с точкой плавления 116 °С.

Пример использования 26.

25 Работая по примеру использования 4, но исходя из 12,27 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-пергидроизоиндолол-хлоргидрата и 7,88 г (2-бензилоксифенил)-уксусной кислоты, получают 16,4 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-бензилоксифенил)-ацетил]-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) в форме белой воздушной массы.

35 Спектр ЯМР протона (DMCO-d₆): При комнатной температуре наблюдали смесь ротамеров: 3,4 (S, 3H, группы OCH₃); 5(S, 2H группы -CH₂O); 6,85 - 7,5 (m, 23H ароматические).

40 Работая по примеру использования 25, исходя из 16,4 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-(2-бензилоксифенил)-ацетил]-4-пергидроизоиндолола-(3aS, 4S, 7aS) получают 11,4 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-(2-гидроксифенил)-ацетил] 4-(3aS, 4S, 7aS)- пергидроизоиндолола в форме белых кристаллов с точкой плавления 190 °С.

Пример использования 27

50 В суспензию 5 г 4,4-дифенил-7-(2-метоксифенил)-2,3,3a,4,5,7a-гексагидро-(1H)-изоиндол-(3aS, 7aR)-хлоргидрата в 70 см³ сухого дихлорметана добавляют 0,16 г 1-гидроксibenзотриазола, 2,59 г 2-(2-метоксифенил)(S)-пропионовой кислоты, 2,08 см³ диизопропилэтиламина, затем 55 охлаждают этот раствор до +5 °С и быстро добавляют суспензию 2,8 г (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид-хлоргидрата в 10 см³ сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при +5 °С, затем 60 24 часа при комнатной температуре, промывают 20 см³ воды, потом 20 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия (два раза), сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток

хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 4 см, высота 20 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (80/20 по объемам) и отбирая фракции по 50 см³. Фракции 2 - 8 соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток растирают в окиси диизопропила. Получают 4,43 г 4,4-дифенил-7-(2-метоксифенил)-2-[2-(2-метоксифенил) (S)-пропионил]гексагидро-2,3,3а,4,5,7а-(1Н-гексагидроизоиндола-(3аS, 7аR)- хлоргидрата в форме белых кристаллов с точкой плавления 104°С при разложении.

Пример использования 28

В раствор 1,1 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-(3аS, 4S, 5S, 7аS)-пергидроизоиндолдиола и 0,58 г 2-(2-метоксифенил) (S)-пропионовой кислоты в 30 см³ дихлорметана, охлаждаемый до 0 °С, добавляют 30 мг 1-гидрокси-бензотриазол-гидрата, 0,66 г 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида и 0,6 см³ диизопропилэтиламина. Перемешивают 3 часа и 30 минут при комнатной температуре, добавляют 100 см³ воды и 50 см³ насыщенного водного раствора хлористого натрия. Органическую фазу декантируют, сушат на сульфате магния и концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Полученный желтый остаток хроматографируют на колонке с силикагелем Мерк (гранулометрия 0,04 - 0,06 мм, диаметр 2 см, высота 30 см), элюируя при давлении 0,5 бар азота смесью циклогексана и этилацетата (60-40 по объемам) и отбирая фракции по 25 см³. Фракции 6 - 14 соединяют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Получают 0,9 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[2-(2-метоксифенил) (S)-пропионил] 4,5-(3аS, 4S, 5S, 7аS)-пергидроизоиндолдиола с точкой плавления 256°С.

Пример использования 29.

Получают

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-бензилоксифенил)-ацетил] 4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)-пергидроизоиндолдиол по способу работы примера использования 28, но исходя из 1,24 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)- пергидроизоиндолдиола и 0,8 г (2-бензилокси)фенил-уксусной кислоты. Получают 1,7 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-бензилоксифенил)-ацетил] 4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)-пергидроизоиндолдиола с точкой плавления 158°С.

Смесь 1,5 г

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-бензилоксифенил)-ацетил] 4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)- пергидроизоиндолдиола и 50 см³ этанола нагревают при 60°С при перемешивании: добавляют 0,5 г 20%-ного гидроокиси палладия на угле, затем реакционную смесь гидрируют, при перемешивании, при температуре 60°С и при атмосферном давлении. После 45 минут реакции теоретический объем водорода абсорбировался; реакционную смесь фильтруют, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (2,7 кПа). Остаток

кристаллизуют из 20 см³ окиси изопропила. Получают 0,8 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-гидроксифенил)-ацетил] 4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)-пергидроизоиндолдиола с точкой плавления 188 - 190°С.

Пример использования 30.

Работая по способу примера использования 21, но исходя из 0,62 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)- пергидроизоиндолдиола и 0,30 г (2-диметиламино)фенил-уксусной кислоты, получают 0,47 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(2-диметиламинофенил)-ацетил]4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)-пергидроизоиндолдиола с точкой плавления 250°С.

Пример использования 31.

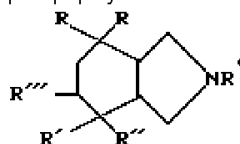
Работая по способу примера использования 21, но исходя из 1,04 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-(3аS, 4S, 5S, 7аS)- пергидроизоиндолдиола и 0,49 г 3-индолил-уксусной кислоты, получают 1,25 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-(3-индолилацетил)-4,5-(3аS, 4S, 5S, 7аS)-пергидроизоиндолдиола с точкой плавления 210°С.

Пример использования 32

Работая по способу примера использования 21, но исходя из 0,62 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)- пергидроизоиндолдиола и 0,31 г 3-(N-метилиндолил)-уксусной кислоты, получают 0,55 г 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-[(N-метил-3-индолил)-ацетил] 4,5-(3аRS, 4RS, 5RS, 7аRS)-пергидроизоиндолдиола с точкой плавления 240°С.

Формула изобретения:

1. Производные пергидроизоиндола общей формулы I



где R - идентичные и означают радикалы фенила, в случае необходимости замещенные атомом галогена или радикалом метила в положении 2 или 3;

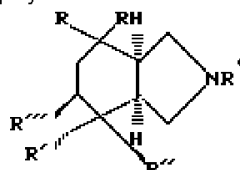
R' - фенил, замещенный в случае необходимости в положении - 2 C₁-C₂ алкилом или C₁-C₂ алкилокси;

R'' - атом фтора или гидроксид;

R''' - атом водорода или же R'' и R''' означают гидроксиды или R'' вместе с R''' образуют связь;

R^o - атом водородода или защитный радикал,

в рацемической форме, в его стереоизомерных формах структуры формулы Ia



или в виде их смесей.

2. Производные пергидроизоиндола по п. 1,

где R идентичные и означают радикалы

фенила;

R' - фенил, в случае необходимости, замещенный в положении - 2 C₁-C₂ алкилом или C₁-C₂ алкилокси;

R'' - атом фтора или гидрокси;

R''' - атом водорода, или же

R'' и R''' - гидрокси, или R'' образует с R''' связь;

R^o - атом водорода или бензил или трет.-бутоксикарбонил.

3. Производные пергидроизоиндола по п. 1, где защитный радикал R^o выбирают среди групп алкилоксикарбонила, бензила.

4. Производные пергидроизоиндола по п. 1, которые представляют собой 7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-2-трет.-

-бутоксикарбонил- 4-пергидроизоиндолол;

7,7-дифенил-4-(2-метоксифенил)-4-

пергидроизоиндолол;

7,7-дифенил-4-(2-метокси-фенил)-2-трет.-

бутоксикарбонил-4,5-пергидроизоиндолдиол;

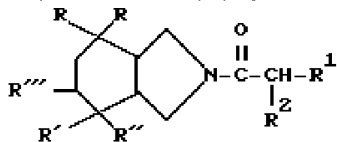
7,7-дифенил-4-(2-

метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол;

2-бензил-7,7-дифенил-4-(2-

метоксифенил)-4,5-пергидроизоиндолдиол.

5. Производные пергидроизоиндола по пп. 1 - 4 формулы I в качестве промежуточных соединений для получения производных пергидроизоиндола формулы IV

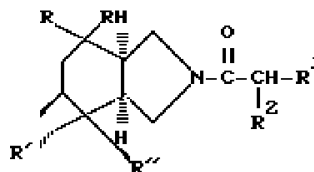


в которой R, R', R'' и R''' имеют указанные в п.1 значения;

радикал R¹ означает фенил, замещенный, в случае необходимости, атомом галогена, гидрокси, алкилом, алкокси, amino, диалкиламино или предоставляет собой нафтил, тиенил, индолил, возможно замещенный алкилом или алкоксигруппой;

R² - атом водорода, гидрокси, алкил, амин, в рацемической форме, в его стереоизомерных формах структуры формулы IVa:

5



в его формах (R) или (S) в цепи CHR¹R², а также его солей, причем алкильные группы содержат 1-4 атома углерода в прямой или разветвленной цепи.

10

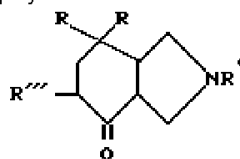
6. Способ получения производных пергидроизоиндола по п. 1, отличающийся тем, что осуществляют реакцию металлоорганического соединения общей формулы I

15

r' - M,

в которой R' имеет значения, указанные в п. 1, и M означает радикал MgX или CeX₂, где X - атом галогена, с соответствующим производным пергидроизоиндола общей формулы II

20



25

в которой R K имеет указанное значение;

R''' - атом водорода или радикал гидрокси, в случае необходимости, защищенный;

30

R^o - защитный радикал,

затем, в случае необходимости, освобождают от защиты радикал R''', потом, в случае необходимости, превращают полученный продукт, в котором R'' - радикал гидрокси и R''' - атом водорода, в продукт, в котором R'' - атом фтора и R''' - атом водорода, или в продукт, в котором R'' и R''' вместе образуют связь.

35

40

7. Способ получения производного пергидроизоиндола по п. 1, в котором R'' - атом фтора и R''' - атом водорода, отличающийся тем, что осуществляют фторирование производного изоиндола по п. 1, в котором R и R' имеют указанные в п. 1 значения; R^o - защитный радикал; R'' - радикал гидрокси и R''' - атом водорода, затем, в случае необходимости, удаляют защитный радикал R^o и превращают полученный продукт в соль.

45

50

55

60

RU 2120438 C1

Примеры использования	Средство к рецепто- рам вещества Р-лим- фообласти человека ТМ9
1	13
2	803
3	273
4	57
5	221
6	475
7	475
8	58
9	320
10	638
11	524
12	872
13	80
14	196
15	218
16	489
17	308
18	45
19	88
20	49
21	57
22	123
23	368
24	44
25	51
26	30
27	158
28	5
29	86
30	71
31	86
32	82

RU 2120438 C1