



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44717 (13) C2

(51) 6 C07D311/58, A61K31/35

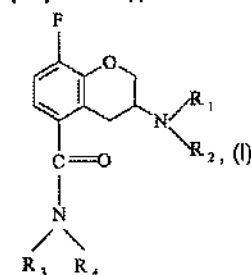
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) (R)-5-КАРБАМОІЛ-8-ФТОР-3-N,N-ДИЗАМІЩЕНІ-АМІНО-3,4-ДИГІДРО-2Н-1-БЕНЗОПІРАНИ У ФОРМІ ВІЛЬНОЇ ОСНОВИ АБО ЇЇ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

1

2

- (21) 96041644
(22) 26 10 1994
(24) 15 03 2002
(86) PCT/SE94/01010, 26 10 1994
(31) 08/144871
(32) 28 10 1993
(33) US
(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р
(72) Джон Лесли Івенден, GB, Ева Марія Хаммарберг, SE, Ханс Сверкер Ханссон, SE, Свен Ерік Хелльберг, SE, Ларс Георг Йоханссон, SE, Йохан Руне Міхаель, SE, Сванте Бертіль Росс, SE, Деніел Дунган Сон, US, Сет Олов Торберг, SE
(73) АСТРА АКТІЕБОЛАГ, SE
(56) UA, 34416, C2, 1993
UA, 2707, C2, 1983
WO, A1, 9307135, 1993
WO, A1, 9015047, 1990
(57) 1 Соединение с общей формулой



где

R₁ является n-пропилем или циклобутилом,
R₂ является изопропилем, третичным бутилом, циклобутилом, цикlopентилом или циклогексилем,
R₃ является водородом,
R₄ является водородом или металлом,
в виде (R)-энантиомера в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемые соли

2 Соединение по пункту 1, отличающееся тем, что R₄ является водородом

3 Соединение (R)-3-(N-трет-бутил-N-n-пропиламино)-5-карбамоил-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей

4 Соединение по пункту 3, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания

5 Соединение (R)-5-карбамоил-3-(N,N-дициклобуттиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей

6 Соединение по пункту 5, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания

7 Соединение (R)-5-карбамоил-3-(N-циклобутил-N-n-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей

8 Соединение по пункту 7, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания

9 Соединение (R)-5-карбамоил-3-циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей

10 Соединение по пункту 9, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания

11 Соединение (R)-5-карбамоил-3-(N-циклопентил-N-n-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей

12 Соединение по пункту 11, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания

13 Соединение (R)-5-карбамоил-3-(N-циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей

14 Соединение по пункту 13, отличающееся тем, что оно принимает форму свободного основания

15 Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединения по любому из пунктов 1-14 в сочетании с растворителем, наполнителем или инертным носителем

16 Фармацевтическая композиция по п 15 для применения в терапии

17 Фармацевтическая композиция по п 15 для

(13) C2

(11) 44717

(19) UA

применения в качестве антагониста 5-ГТ_{1A}

18 Фармацевтическая композиция по п 15 для лечения нарушений центральной нервной системы, особенно расстройств, опосредуемых 5-гидрокситриптамиином

19 Фармацевтическая композиция по п 15 для лечения депрессии, состояния тревога, страха, анорексии, булимии, старческого слабоумия, мигрени, навязчиво-компульсивного заболевания, припадков, болезни Альцгеймера, гипертензии, желудочно-кишечных расстройств, терморегуляторных и сексуальных расстройств, боли или расстройств сердечно-сосудистой системы

20 Соединение по любому из пунктов 1-14 для производства препарата для лечения нарушений центральной нервной системы, особенно нарушений, опосредованных 5-гидрокситриптамиином

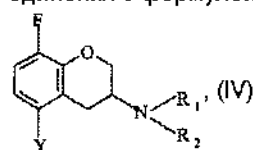
21 Соединение по пункту 20 для производства препарата для лечения депрессии, состояния тревоги, страха, анорексии, булимии, старческого слабоумия, мигрени, навязчиво-компульсивного заболевания, припадков, болезни Альцгеймера, гипертензии, желудочно-кишечных расстройств, терморегуляторных и сексуальных расстройств, боли или расстройств сердечно-сосудистой системы

22 Способ лечения нарушений в центральной нервной системе, особенно нарушений, опосредуемых 5-гидрокситриптамиином, путем введения млекопитающим и человеку соединения по любому из пунктов 1-14

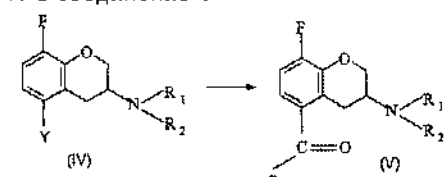
23 Способ по пункту 22 для лечения депрессии, состояния тревоги, страха, анорексии, булимии, старческого слабоумия, мигрени, навязчиво-компульсивного состояния, припадков, болезни Альцгеймера гипертензии, желудочно-кишечных расстройств, терморегуляторных и сексуальных

нарушений, боли или расстройств сердечно-сосудистой системы

24 Способ получения соединения по пунктам 1-14 путем I) превращения непосредственно соединения с формулой IV



где Y является уходящей группой, такой как OSO₂CF₃, галоген путем каталитического цикла с применением переходного металла с нулевой валентностью, такого как Pd или Ni и обработки монооксидом углерода с последующим аминированием, II) превращения соединения с формулой IV в соединение V



где Z является Cl, Br, OH или OR_p, где R_p является C₁-C₈ алкилом, путем каталитического цикла с применением переходного металла с нулевой валентностью, такого как Pd или Ni и обработки монооксидом углерода с последующим аминированием соединения с формулой V, с получением соединения по формуле I, после чего, если желательно, оно превращается в соль

25 Способ по пункту 24, отличающийся тем, что аминирование проводится путем использования аммиака или метиламина, этиламина или изопропиламина

Данное изобретение относится к новым соединениям, (R)-5-карбамоил-8-фтор-3-N,N-дизамещенным-амино-3,4-дигидро-2H-1-бензопиранам в форме свободных оснований или их фармацевтически приемлемых солей, процессу их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные терапевтически активные вещества и к применению указанных активных соединений при терапии

Объект этого изобретения состоит в получении соединений для терапевтического применения, особенно соединений, обладающих селективным сродством к подгруппе 5-гидрокситриптамииновых рецепторов, а именно к 5ГТ_{1A}-рецепторам в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих, включая человека, и в то же время эти соединения обладают антагонистической активностью

Также объектом этого изобретения является получение соединений с терапевтическим действием при пероральном введении

Прототип

Галогенированные-5-замещ /незамещ карба-

моил-3-(N,N-дизамещенные-амино)-3,4-дигидро-2H-1-бензопираны, предназначенные для терапевтического применения в центральной нервной системе, особенно обладающие сродством к 5ГТ_{1A} рецепторам, уже раскрыты в международной патентной заявке W091/09853

Предпосылки создания изобретения

Различные расстройства центральной нервной системы, такие как депрессия, тревоги и т.д., по-видимому связаны с нарушением функций нейромедиаторов норадреналина (НА) и 5-гидрокситриптамиина (5-ГТ), последний известен также, как серотонин. Лекарственные препараты, наиболее часто используемые при лечении депрессии, как полагают, действуют путем улучшения нейротрансмиссии одного из или обоих этих физиологических агонистов. По-видимому, усиление 5-ГТ нейротрансмиссии непосредственно влияет на депрессивное настроение и состояние тревоги, тогда как усиление норадреналиновой трансмиссии влияет на симптомы торможения, встречающиеся у пациентов с депрессией. Изобретение относится к соединениям, которые об-

ладают воздействием на 5-ГТ нейротрансмиссию

Активность серотонина или 5-ГТ, как полагают, связана со многими различными типами психических расстройств. Например, считается, что усиление активности 5-ГТ связано со страхом (тревогой), в то же время как снижение выделения 5-ГТ связано с депрессией. Кроме того, серотонин связывали с такими разными состояниями, как нарушения питания, желудочно-кишечные расстройства, сердечнососудистая регуляция и сексуальное поведение.

5-ГТ рецепторы

Различные эффекты серотонина могут быть связаны с тем фактом, что серотонинэргические нейроны стимулируют секрецию нескольких гормонов, например, кортизола, пролактина, В-эндорфина, вазопрессина, и других. Секреция каждого из этих других гормонов, по-видимому, регулируется на основе специфичности несколькими различными подтипами 5-ГТ (серотониновых) рецепторов. С помощью методик молекулярной биологии к настоящему времени эти рецепторы классифицированы как 5-ГТ₁, 5-ГТ₂, 5-ГТ₃, 5-ГТ₄, 5-ГТ₅, 5-ГТ₆ и 5-ГТ₇, причем 5-ГТ₁ рецепторы дополнительно подразделяются на подтипы 5-ГТ_{1A}, 5-ГТ_{1B}, 5-ГТ_{1D}, 5-ГТ_{1E} и 5-ГТ_{1F}. Каждый подтип рецепторов участвует в осуществлении различных функций серотонина и обладает отличающимися его от других свойствами.

Рецепторы подтипа 5-ГТ_{1A}

Что касается рецепторов подтипа 5-ГТ_{1A}, то эти рецепторы дополнительно дифференцируются в зависимости от их нейронной локализации, что тем самым приводит в результате к различным способам действия и физиологическим функциям. Например, ингибиторные ауторецепторы 5-ГТ_{1A} располагаются пресинаптически на теле клеток 5ГТ нейронов. Когда агонист 5-ГТ или 5-ГТ_{1A} активирует такие ингибиторные ауторецепторы, степень возбудимости 5-ГТ нейронов понижается. Поскольку нейрон не возбуждается, выделение 5-ГТ в синапс также снижается. В этом случае агонист 5-ГТ_{1A} действует как вещество - искусственный медиатор, имитирующий действие 5-ГТ с результатом снижения выделения 5-ГТ из нейронов центральной нервной системы. 5-ГТ_{1A} агонист на ингибиторные ауторецепторы, таким образом, действует как малый транквилизатор или седативное лекарственное средство.

Применение блокирующего 5-ГТ средства в отношении ауторецепторов позволит таким образом нейрону повысить свою возбудимость, что приводит к повышенному выделению 5-ГТ на концевых синапсах. Антагонист 5-ГТ_{1A} должен таким образом улучшать 5-ГТ нейротранс передачу и продуцировать антидепрессивный эффект, что делает его применимым в качестве медикаментозного лечения при депрессии.

Существуют также другие локализации рецепторов подтипа 5-ГТ_{1A}. Эти пост синаптические рецепторы 5-ГТ_{1A} локализируются в направлении проведения импульса на других нейронах в синаптической области. В отличие от ингибиторных ауторецепторов активация постсинаптических 5-ГТ_{1A} рецепторов приводит к стимуляции очень характерного поведенческого синдрома у живот-

ных, 5-ГТ синдрома. Характеристики действующего вещества как агониста, частичного агониста, антагониста в отношении 5-ГТ_{1A} постсинаптических рецепторов не может быть предсказана по характеристикам его активности в отношении 5-ГТ_{1A} ингибиторных ауторецепторов. Таким образом, какое-либо данное селективное в отношении 5-ГТ_{1A} соединение может проявлять различные характеристики активности в отношении каждого из этих рецепторов. Например, антагонист - буспирон также функционирует как агонист в отношении 5-ГТ_{1A} ауторецепторов и действует как слабый частичный агонист или антагонист на 5-ГТ_{1A} постсинаптические рецепторы. Другие соединения, такие как замещенный аминотетралин-8-гидрокси-2-(дипропиламино)-тетралин ("8-ОН-ДПАТ"), который считается стандартным по 5-ГТ_{1A} - агонистической активности, являются полными агонистами в отношении как ингибиторных ауторецепторов, так и постсинаптических рецепторов.

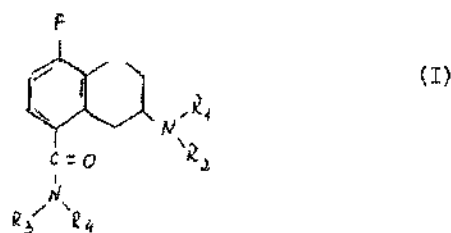
Характеристики рецепторной активности даже в пределах конкретной субрецепторной группы, такой как 5-ГТ_{1A}, являются поэтому непредсказуемыми и могут давать в результате различные фармакологические характеристики.

Объект данного изобретения состоит в получении соединений для терапевтического использования, особенно для лечения опосредуемых 5-гидрокситриптамиином расстройств центральной нервной системы, например, депрессии, состояний страха, тревоги, навязчиво-компульсивного расстройства (НКР), анорексии, булимии, старческого слабоумия, мигрени, припадков, болезни Альцгеймера, расстройств познавательной способности, гипертензии, желудочно-кишечных расстройств, нарушений терморегуляции и сексуальных расстройств, боли и для лечения расстройств сердечно-сосудистой системы.

Описание изобретения

Объект данного изобретения состоит в получении соединений, обладающих селективным сродством к 5-ГТ_{1A} рецепторам и в то же время являющихся антагонистами, а также обладающих хорошей биодоступностью.

К удивлению было обнаружено, что (R)-энантиомер соединений с формулой I



где

R₁ является н-пропилом или циклобутилом,

R₂ является изопропилом, третичным бутилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом,

R₃ является водородом,

R₄ является водородом или метилом,

в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемых солей, обладают высоким сродством к специфической подгруппе рецепторов 5-ГТ_{1A} в ЦНС и действуют как

антагонисты на эти 5-ГТ_{1А} рецепторы, а также проявляют достаточную биодоступность при пероральном приеме

Соединениями данного изобретения являются те, которые имеют атом азота в карбамоильной группе, незамещенный или монозамещенный метильной группой 8-фтор-заместитель в сочетании с незамещением или замещением небольшой группой, такой как CH₃, в карбамильной группе очень важен для перехода от частичной агонистической до антагонистической активности

Кроме того, соединениями данного изобретения являются те, которые имеют по крайней мере одну разветвленную или циклическую алкильную группу, имеющую от 3 до 6 атомов углерода в карбоновой группе в 3-аминогруппе, таким образом только один из заместителей может быть нормальной пропильной группой. Разветвление или циклизация алкильной группы в аминогруппе по-видимому являются существенными для получения достаточной биодоступности

Кроме того, было обнаружено, что высокое сродство к 5-ГТ_{1А} рецепторам в ЦНС в сочетании с антагонистической активностью является строго стереоспецифичным для (R)-энантиомера соединений этого изобретения

Примерами соединений данного изобретения являются

(R)-3-(N-циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метилкарбамил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-8-фтор-3-(N-изопропил-N-н-пропиламино)-5-карбамил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-5-карбамил-3-(N-трет-бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-5-карбамил-3-(N-дициклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-5-карбамил-3-(N-циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-5-карбамил-3-(N-циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-5-карбамил-3-(N-циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

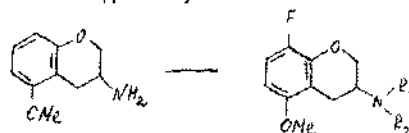
(R)-5-карбамил-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,5-дигидро-2H-1-бензопиран,

(R)-5-карбамил-3-(N-циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран,

Соединения данного изобретения находятся в форме (R)-энантиомера и в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли. Для образования нетоксических фармацевтически приемлемых солей с присоединением кислот к соединениям данного изобретения могут использоваться как органические, так и неорганические кислоты. Иллюстративными кислотами являются серная, азотная, фосфорная, щавелевая, хлористоводородная, муравьиная, бромистоводородная, лимонная, уксусная, молочная, винная, дибензоилвинная, диацетилвинная, пимовая, этансульфоновая, сульфамовая, янтарная, про-

пионовая, гликолевая, яблочная, глюконовая, пировиноградная, фенилуксусная, 4-аминобензойная, антрапировая, салициловая, 4-аминосалициловая, 4-гидроксibenзойная, 3,4-дигидроксibenзойная, 3,5-дигидроксibenзойная, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, сульфаниловая, аскорбиновая, циклогексилсульфамовая, фумаровая, малеиновая и бензойная кислоты. Эти соли легко получают известными методами

Методы получения



(II)

(III)

Получение (R)-3-амино-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (соединение II) описано в WO93/07135. Предпочтительным методом для введения фтора является бромирование ароматического кольца, селективно, в положении 8. Бромирование может быть произведено путем применения брома с катализатором или без него.

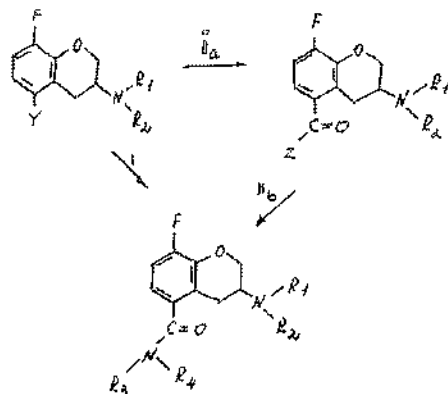
Можно использовать другие бромлирующие средства, например, NOB и N-бромамиды (особенно N-бромсукцинимид). Подходящими растворителями для бромирования являются уксусная кислота, дисоксан и хлорированные растворители, например, метилхлорид.

Перед фторированием первичный амин должен быть полностью алкилирован R₁ и R₂, как установлено выше, или защищены подходящими группами, которые могут быть удалены позднее, например, дибензил. Введение алкильных групп к азоту может выполняться путем восстановительного аминирования из соответствующего альдегида или кетона с использованием подходящего восстанавливающего средства, например, NaCNBH₃ или каталитически с помощью H₂ и подходящего катализатора, содержащего палладий, платину или никель в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране (ТГФ), диоксане, метаноле или этаноле. Введение алкильных групп может также производиться путем алкилирования с помощью соответствующего алкилгалогенида, например, Cl, Br или I, или активированным спиртом, например, алкилметилатом или -тозилатом в подходящем растворителе, например, диметилформамиде (ДМФ), ацетоне или ацетонитриле с подходящим основанием, например, K₂CO₃. Фторирование может затем осуществляться путем литерования бромсоединения с помощью алкиллитиевого реагента, например, n-бутиллития, и последующей реакцией с подходящим фторирующим средством, предпочтительно N-фтор-N-алкил-/арилсульфонамидом, например, N-фтор-бензолсульфонамидом. Растворитель для этой реакции может быть безводным алкилэфиром, например, тетрагидрофураном (ТГФ) или диэтиловым эфиром, или непротонным растворителем, например, гексаном или бензолом. Интервал тем-

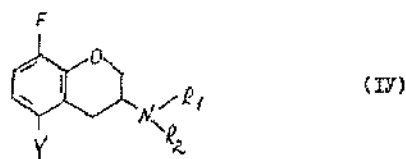
ператур может меняться от -100°C до комнатной температуры, но предпочтительно от -78°C до -20°C

Соединения этого изобретения можно получать из соединения (R)-3-амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (как описано выше) с последующими восстановительным аминированием, N-алкилированием, деметилированием и превращением в уходящую группу Y известными методами с получением соединения IV

Соединение с формулой I этого изобретения может быть получено следующими методами

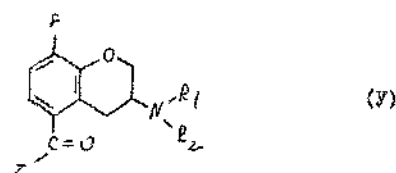


I) непосредственным превращением соединений с формулой IV



где Y является уходящей группой, такой как трифторметансульфонат (OSO_2CF_3), галоген, например, Cl, Br или I, путем каталитического цикла с использованием переходного металла с нулевой валентностью (M), такого как Pd или Ni, который может производиться и подвергается окислительному присоединению к арил-V-связи. Обработка с монооксидом углерода с последующим аминированием соответствующим амином (аммиаком или метиламином) дают соединения с формулой I, после чего, если желательно, они превращаются в соли

II) Или иначе, соединение с формулой IV превращается в соединения с формулой V



где Z является Cl, Br OH или OR_b , где R_b является $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилом, путем каталитического цикла с использованием переходного металла с нулевой валентностью со способностью подвергаться окислительному присоединению к арил-V-связям, например, арил- OSO_2CF_3 связям. Комплекс арил-CO-металл-V образуется путем обработки моно-

ксидом углерода (CO)

Дополнительными реагентами являются спирт, такой как метанол, этанол, третичный амин, такой как триалкиламин, например, триэтиламин, в инертном органическом растворителе, предпочтительно, полярном апротонном растворителе, таком как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), диоксан, тетрагидрофуран (THF), ацетон, адетонитрил и т.д. Реакция обычно выполняется при температуре от $+40^{\circ}$ до 120°C и при давлении от 100 до 500 кПа (II). За этим по желанию следует гидролиз и обработка тионилгаллидом, например, тионилхлоридом, для получения соответствующего галогенидного производного кислоты

Соединение с формулой V аминируется (II_c) с помощью соответствующего амина (аммиака или метиламина) в растворителе, например, толуоле, метилхлориде, бензоле, воде при температуре кипения в колбе с обратным холодильником, или от 0 до 100°C с получением соединений с формулой I

Фармацевтические препараты

По данному изобретению соединения этого изобретения обычно будут приниматься перорально, вводиться ректально или путем инъекций в форме фармацевтических препаратов, включающих активный ингредиент или в виде свободного свободного основания или нетоксичной соли с присоединением кислоты, например, гидрохлорида, гидробромида, лактата, ацетата, фосфата, сульфата, сульфамата, цитрата, тартрата, оксалата и тому подобных в фармацевтически приемлемой дозированной форме. Дозированная форма может быть твердым, полутвердым или жидким препаратом. Обычно активное вещество будет составлять от 0,1 до 99% препарата по весу, более конкретно, от 0,5 до 20% по весу для препаратов, предназначенных для инъекций, и от 0,2 до 50% по весу для препаратов, пригодных для перорального введения

Для получения фармацевтических препаратов, содержащих соединения этого изобретения в виде дозированной формы для перорального применения, выбранное вещество может быть смешано с твердым наполнителем, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом, крахмалом, таким как картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин, целлюлозными производными, связующим веществом, таким как желатин или поливинилпирролдон и скользящим веществом, таким как стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликолем, воскада, парафином и тому подобным и затем прессоваться в таблетки. Если нужны таблетки, покрытые оболочкой, ядра таблеток, полученные как описано выше, могут быть покрыты концентрированным сахарным раствором, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк, диоксид титана и тому подобное. Или же таблетка может покрываться полимером, известным специалистам, растворенным в легколетучем органическом растворителе или в смеси органических растворителей. К этим покрытиям могут добавляться красящие вещества, чтобы легко различать таблетки, содержащие различные активные

вещества или различные количества активного вещества

Для получения мягких желатиновых капсул активные вещества могут смешиваться, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы активного вещества с использованием или вышеупомянутых наполнителей для таблеток, например, лактозы, сахарозы, сорбита, маннита, крахмалов (например, картофельного крахмала, кукурузного крахмала или амилопектина), производных целлюлозы или желатина. А также жидкие полужидкие препараты из лекарственного вещества могут заполнять твердые желатиновые капсулы.

Дозированные лекарственные формы для ректального введения могут быть растворами или суспензиями или могут изготавливаться в форме свечей, включающих активное вещество в смеси с нейтральной жирной основой, или желатиновых ректальных капсул, содержащих активное вещество в смеси с растительным маслом или вазелиновым маслом. Жидкие препараты для перорального применения могут быть в форме сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих от примерно 0,2% до примерно 20% по весу активного вещества, описанного здесь, баланс составляет из сахара и смеси этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. По желанию такие жидкие препараты могут содержать окрашивающие вещества, сахарин и карбоксиметилцеллюлозу в качестве загущающего средства или другие наполнители, известные специалистам.

Растворы для парентерального введения путем инъекций могут готовиться в виде водных растворов из водорастворимой фармацевтически приемлемой соли активного вещества, предпочтительно в концентрации от примерно 0,5% до примерно 10% по весу. Эти растворы могут также содержать стабилизирующие вещества и/или буферные вещества, их легко можно получить в ампулах с разной дозировкой.

Подходящими суточными дозами соединений этого изобретения для терапии людей являются дозы примерно 0,01-100 мг/кг веса тела при пероральном применении и 0,001-100 мг/кг веса тела при парентеральном введении.

Это изобретение иллюстрируется следующими рабочими примерами.

Получение исходных материалов

Препарат I

(R)-3-Амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

а) (R)-3-Амино-8-бром-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-Амино-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (25г, 1,14моля) и безводный ацетат натрия (34г, 0,42моля) растворяли в уксусной кислоте (500мл). По каплям добавляли бром (23,4г, 0,15моля), растворенный в уксусной кислоте (500мл), при комнатной температуре. Добавление брома продолжалось в течение примерно 7 дней. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток растворяли в гидроксиде натрия (25%) / диэтиловом эфире (экзотермическая реакция, смесь охлаждали на ледяной бане). Слои разделяли и це-

почную водную фазу экстрагировали трижды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные слои сушили (Na_2SO_4) и растворитель удаляли под вакуумом с получением 35,5г маслянистого остатка. Масло растворяли в диэтиловом эфире и раствор охлаждали на ледяной бане (0°C). По каплям добавляли HCl , растворенный в диэтиловом эфире, до тех пор, пока суспензия не становилась кислой (контролировали с помощью индикаторной pH бумаги). Кристаллы отфильтровывали и затем перекристаллизовывали из метанола с получением вещества заголовка с 70% выходом (28,5г), Тпл $281-282^\circ\text{C}$. HCl соль распределяли между диэтиловым эфиром и 2М NH_3 (вода), и свободное основание получали путем экстрагирования щелочной водной фазы диэтиловым эфиром. $[\alpha]_D^{+40} (C=0,1)$, HCl соль в MeOH) ГХ-МС (70эВ) $M+I=259$ (53%)

б) (R)-8-Бром-3-(N,N-добензиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-амино-8-бром-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (11,5г 44ммоль) растворяли в 400мл безводного ацетонитрила и к реакционной смеси добавляли бензилбромид (13мл, 110 ммоль), безводный карбонат калия (растертый) (16г, 116ммоль) и каталитическое количество KI и затем нагревали до 85°C в течение 48 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 2М раствор NH_3 и затем экстрагировали дважды эфиром. Объединенные эфирные порции обрабатывали соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением осадка продукта-сырца. Хроматография на двуокиси кремния (элюент CH_2Cl_2) давала 15г (выход 78%) вещества заголовка в виде чистого масла.

$[\alpha]_D^{+15,5} (C=0,1, \text{CHCl}_3)$ ГХ-МС (70 эВ) $M=437$ (15%)

с) (R)-3-(N-Добензиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-8-Бром-3-(N,N-добензиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (4,35г, 9,9ммоль) растворяли в 45мл безводного ТГФ и охлаждали до -78°C . К этому раствору по каплям добавляли раствор $n\text{-BuLi}$ (6,8 мл, 10,9 ммоль) и оставляли перемешиваться при -78°C в течение 1 часа. По каплям в течение 45 минут добавляли N-фтор-бензолсульфонимид (3,8г, 11,9ммоль) растворенный в 30мл безводного ТГФ и оставляли перемешиваться при -78°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали путем добавления 3мл насыщенного NH_4Cl с последующим добавлением 9мл раствора, содержащего 2г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 8г Na_2CO_3 в 100мл H_2O и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Добавляли 2М раствор NH_3 и реакционную смесь экстрагировали дважды эфиром, обрабатывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением продукта-сырца.

Очистку 8-фтор-(желаемого) от 8-водород-(15%) соединения проводили путем хроматографии сырца (элюент 25% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$) с получением 1,78г. Неочищенный продукт хроматографировали на диоксиде кремния (элюент 3% ацетон/гексан) с получением 1,50г (40% выход)

вещества заголовка в виде чистого масла $n_D^{21}=112,1^\circ$ ($C=0,1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70эВ) $M=377$ (37%)

d) (R)-3-Амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N,N-дибензиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (13,0г, 34ммоль) растворяли в 265мл метанола и 115 мл ТГФ. К этому раствору добавляли 10% Pd/C (4г) и формиат аммония (51,5г, 0,817моля). Реакционную смесь нагревали до $50^\circ C$ в течение 2,5 час. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 2М раствор NaOH и затем экстрагировали дважды эфиром. Объединенные эфирные порции обрабатывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением 6,2г (91% выход) вещества заголовка в виде чистого масла $n_D^{21}=15,3^\circ$ ($C=1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70эВ) $M=197$ (51%)

Препарат 2

(R)-8-фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-трифторметил-сульфонилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

a) (R)-8-Бром-3-(N-изопропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N-изопропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (4,02г, 18,2ммоль) и безводный ацетат натрия растворяли в уксусной кислоте (80мл). К перемешиваемой смеси добавляли бром (0,93мл, 18,2ммоль), растворенный в уксусной кислоте (40мл) по каплям в течение 1,5 часов

Растворитель удаляли под вакуумом, собирали в 2М раствором NaOH и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции обрабатывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка сырца. Гидрохлоридную соль получали путем растворения чистого основания в диэтиловом эфире и добавления избытка эфирного раствора HCl с получением белого твердого вещества. Соль дважды перекристаллизовывали из этанола/диэтилового эфира с получением 3,8г (62% выход) Тпл $257-258^\circ C$ $n_D^{21}=97,7^\circ$ ($C=0,1$, $CHCl_3$) Свободное основание получали из гидрохлоридной соли с получением масла ГХ-МС (70эВ) $M=301$ (100%)

b) (R)-8-Бром-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-8-Бром-3-(N-изопропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (3,8г, 11,3ммоль) растворяли в безводном метаноле (80мл) и к этому раствору добавляли пропанол (8,1мл, 0,113моля). Реакционную смесь охлаждали (ледяная баня), затем добавляли цианборогидрид натрия (1,3г, 20,3ммоль) и pH доводили до 5 и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи

Растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 1М раствор Na_2CO_3 и затем экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции обрабатывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка сырца. Хроматография на силикагеле

(элюент 7% этилацетат/гексан) давала 3,75г (97% выход) вещества заголовка в виде чистого масла $n_D^{21}=82,5^\circ$ ($C=0,1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70эВ) $M=343$ (29%)

Гидрохлоридную соль получали путем растворения основания в диэтиловом эфире и добавляли по каплям избытка эфирного раствора HCl. Соль перекристаллизовывали из этанола/диэтилового эфира с получением белого твердого вещества Тпл $177-179^\circ C$

c) (R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-8-Бром-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (2,3г, 6,72ммоль) растворяли в безводном ТГФ (25мл) и охлаждали до $-78^\circ C$. К этому раствору по каплям добавляли 1,6М раствор n-BuLi (4,83мл, 7,73ммоль) и оставляли перемешиваться при $-78^\circ C$ в течение часа. По каплям в течение 20-30 минут добавляли N-Фторбензопсульфонимид (2,55г, 8,06ммоль), растворенный в безводном ТГФ (15мл) и оставляли перемешиваться при $-78^\circ C$ в течение 4 часов. Реакцию останавливали путем добавления 1мл насыщенного водного раствора H_4Cl с последующим добавлением 3мл раствора, содержащего 2г $NH_2OH \cdot HCl$ и 8г Na_2CO_3 в 100мл H_2O и давая реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Добавляли 2М раствор NH_3 , реакционную смесь экстрагировали дважды диэтиловым эфиром, обрабатывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением продукта сырца

Хроматография на двуокиси кремния (элюент хлороформ) давала 1,0г (53% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла $n_D^{21}=89,2^\circ$ ($C=0,1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70эВ) $M=281$ (32%)

Гидрохлоридную соль получали путем растворения чистого основания в диэтиловом эфире и добавляли по каплям избытка эфирного раствора HCl с получением белого твердого вещества (спекается при $80^\circ C$)

d) (R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-гидрохлорид (1,03г, 3,24ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (30мл) и охлаждали до $-40^\circ C$. К раствору добавляли BB_3 (0,77мл, 8,1ммоль), растворенный в безводном CH_2Cl_2 (5мл), по каплям. Охлаждающую баню удаляли и через 3 часа реакция завершалась при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяной 2М раствор NH_3 и смесь экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции обрабатывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка продукта сырца. Хроматография на диоксиде кремния (элюент 20% этилацетат/гексан) давала 0,84г (97% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла $n_D^{21}=94,2^\circ$ ($C=0,1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70эВ) $M=267$ (26%)

Гидрохлоридную соль получали путем растворения чистого основания в диэтиловом эфире

и добавления по каплям избытка эфирного раствора HCl. Соль перекристаллизовывали из CHCl_3 /диэтилового эфира/этилацетата с получением белого твердого вещества. Тпл 220-222°C.

е) (R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-трифторметилсульфониокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (0,71г, 2,66ммоль) и коллидин (0,49мл, 3,72ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (25мл) и охлаждали до -40°C. По каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,54мл, 3,2ммоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры, и после доведения до 0°C происходила реакция. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка продукта эфирца.

Хроматография на диоксиде кремния (элюент CH_2Cl_2) давала 0,82г (77% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла. $1/\rho_D^{21} = -85,5^\circ$ ($\text{C} = 0,1$, CHCl_3). ГХ-МС (70ЭВ) $M = 399$ (6%).

Пример 1

(R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метилкарбамил-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

а) (R)-3-N-Циклопентиламино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-Амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (1,5г, 7,6ммоль), уксусную кислоту (0,45г, 7,6ммоль) и цикlopentanон (2,5г, 3ммоль) растворяли в 30мл метанола. При перемешивании добавляли натрийцианборгидрид (0,8г, 13ммоль) частями в течение нескольких минут. Перемешивание продолжали в течение 2 часов. ГХ образец показал 100% нового продукта. Растворитель выпаривали и добавляли воду, 2M NH_3 и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой. Слой сушили с помощью Na_2SO_4 и выпаривали с получением 1,3г (64% выход) бесцветного масла. ГХ-МС с молекулярным пиком в 265 подтверждала соединение заголовка.

б) (R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-N-Циклопентиламино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (1,3г, 5ммоль), уксусную кислоту (0,3г, 5ммоль) и пропиональдегид (1,5г, 25ммоль) растворяли в 30мл метанола. При перемешивании добавляли натрийцианборгидрид (0,8г, 13ммоль) порциями в течение нескольких минут и перемешивание продолжали. Через 3 часа образец после ГХ показал 100% нового продукта. Растворитель выпаривали и добавляли воду, 2M NH_3 и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали до нейтральности водой. Слой сушили Na_2SO_4 и выпаривали с получением 1г (65% выход) бесцветного масла. ГХ/МС с молекулярным пиком в 307 подтверждала получение вещества заголовка.

с) (R)-3-(N-Циклопентил-N-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (1г, 5ммоль) растворяли в 25мл CH_2Cl_2 . Для образования соли с HCl добавляли избыток эфирного

раствора HCl. Готовили раствор BBr_3 (4г, 15ммоль) в 10мл CH_2Cl_2 и добавляли по каплям при перемешивании (ледяная баня) в течение 10 минут. Реакционной смеси давали дойти до комнатной температуры при продолжении перемешивания в течение 6 часов и смесь выливали в ледяную воду и подщелачивали добавлением аммония. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и выпаривали с получением темно-коричневого масла. Хроматография (SiO_2 , диизопрпиловый эфир и гексан 1+1) давала 1,1г бесцветного масла. HCl соль получали из основания и эфирного раствора HCl и перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением 0,85г (выход 52%) Тпл 220-221°C.

д) (R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфониокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-(N-Циклопентил-N-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (0,7г, 3ммоль) растворяли в 25мл CH_2Cl_2 и добавляли триэтиламин (0,3г, 3ммоль). По каплям в течение 10 минут (-20°C) добавляли раствор трифторметансульфонового ангидрида (1г, 4ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 . Перемешивание

продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и pH доводили до 8 путем добавления аммиака и экстрагировали эфиром. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и

выпаривали с получением коричневого масла. Хроматография (SiO_2 + гексан, 1 + 3) давала 0,5г (выход 44%) бесцветного масла. ГХ-МС с молекулярным пиком при 425 подтверждала получение вещества заголовка.

е) (R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метилкарбамил-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфониокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (0,5г, 1ммоль) растворяли в 15мл 1,4-диоксана. Добавляли палладия II ацетат (10мг), 1,3-бис(дифенилфосфино)-пропан (20мг) и метиламин (0,15г, 5ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода в течение ночи при 70°C. Выпаривание и хроматография (SiO_2 , диэтиловый эфир + гексан 1+3) давали конечное вещество в виде бесцветного масла. Получали HCl соль в виде 0,24г (65% выход) белых кристаллов. Тпл 108°C.

Пример 2

(R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-н-пропиламино)-5-карбамил-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

а) Метил-(R)-8-фтор-3-(N-изопропил-N-н-пропиламино)-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-8-фтор-3-(N-изопропил-N-н-пропиламино)-5-трифторметансульфониокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (2,4г, 6,0ммоль), триэтиламин (1,3г, 12,9ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (95мг, каталитическое количество), палладий (II) ацетат (48мг, каталитическое количество) и ДМФ/MeOH (30мл, 3:1) смешивали в 50мл трехгорлой круглодонной колбе. Воздух из колбы откачивали с последующим заполнением CO (повторяли два раза). Реакционную смесь

перемешивали при 70°C в течение 7,5 часов. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток растворяли в диэтиловом эфире/ насыщ. NaHCO_3 . Слой разделяли и водную фазу экстрагировали один раз эфиром. Объединенные эфирные слои сушили (Mg_2SO_4) и растворитель удаляли под вакуумом с получением продукта-сырца, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (SiO_2 гексан/Е&Ас, 9/1) с получением 1,3 вещества заголовка (71 % выход).

b) (R)-8-Фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-5-карбамил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

Метил-(R)-8-фтор-3-(N-изопропил-N-пропиламино)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-5-карбоксилат (1,3г, 4,2ммоль) и KOH (0,52г, 8,4ммоль) перемешивали в метаноле и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в воде и подкисляли путем добавления 2M HCl. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в SOCl_2 (30мл) и нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и растворитель снова удаляли под вакуумом (повторяли три раза, чтобы удалить избыток SOCl_2). Затем остаток растворяли в диэтиловом эфире (50мл). Раствор охлаждали до -30°C перед тем, как через него пропускали ИИД (г). Добавляли воду, слои разделяли и водную фазу экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные слои сушили (K_2CO_3) и растворитель удаляли под вакуумом с получением продукта-сырца, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (SiO_2 , EtOAc/гексан, 1/1) с получением 1,0г вещества заголовка (выход 80%). Перекристаллизация из EtOAc/гексана давала кристаллы с Т пл 139-140°C.

Пример 3

(R)-3-(N-трет-Бутил-N-пропиламино)-5-карбамил-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

a) (R)-8-Фтор-5-метокси-3-[N-(4-метоксибензилиден)-амино]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-3-Амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (7,85г, 39,8ммоль), 4-метоксибензальдегид (5,42г, 39,8ммоль), безводный карбонат калия (10,1г) и абсолютный EtOH (200мл) перемешивали в течение ночи при температуре кипения в колбе с обратным холодильником. Растворитель выпаривали под вакуумом и добавляли эфир (500мл). После перемешивания в течение 15 минут соль отфильтровывали и раствор концентрировали под вакуумом с получением не совсем белого твердого вещества (12,4г). Перекристаллизация из Et_2O -гексана давала 10,8г (85% выход) вещества заголовка в виде бесцветных игольчатых кристаллов Т пл 96,8-97,3°C. $[\alpha]_D^{21} = +20,1^\circ$ (C=1, CHCl_3) ГХ-МС (70 В) M=315 (58%).

b) (R)-8-фтор-3-гидроксиламино-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

К перемешиваемому и охлажденному (+4°C) раствору (R)-8-фтор-5-метокси-3-[N-(4-метоксибензилиден)-амино]-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана (10,8г, 34ммоль) и метилхлорида

(65мл) порциями добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (85%, 7,8г, 37,6ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осажденную 3-хлорпероксибензойную кислоту отфильтровывали и прозрачный желтый фильтрат концентрировали под вакуумом. Маслянистый остаток собирали в раствор гидрохлорида гидроксиламина (2,83г, 40,8ммоль) и безводного метанола (60мл) и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель выпаривали с получением плотного оранжевого масла. К маслу добавляли воду, pH доводили до 8-9 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и смесь промывали эфиром (3x150 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт-сырец подвергали тонкослойной хроматографии на двуокиси кремния с EtOAc (15 – 50% в гексане в качестве элюента). Полученный в результате нечистый продукт подвергали тонкослойной хроматографии второй раз на двуокиси кремния с EtOH – CHCl_3 (1/99) в качестве элюента с получением 6,45г (89% выход) вещества заголовка в виде бесцветного кристаллического вещества Т пл 111-113°C. $[\alpha]_D^{21} = +66,4^\circ$ (C=1,3, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) M=213(56%).

c) (R)-3-трет-Бутиламино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-8-фтор-3-гидроксиламино-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (6,30г, 29,6ммоль), безводный сульфат натрия (20г) и ацетон (500мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 дней до тех пор, пока ТСХ не показывала полного завершения реакции. Соль отфильтровывали, к фильтрату добавляли эфир (300мл) и раствор, все еще содержащий суспензию соли, фильтровали через стеклянный фильтр (марки 4). Прозрачный фильтрат концентрировали под вакуумом. Добавляли сухой (сита 3А) бензол (50мл) и полученный в результате раствор концентрировали под вакуумом (в конце с насосом). Стекловидный остаток растворяли в сухом (сита 3 А) бензоле (150мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали на водяной бане (+4°C). К вышеуказанному перемешиваемому раствору добавляли MeMgBr в

Et_2O (3,0M, 32,0мл, 96ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже +5°C (реакция экзотермическая). После того, как добавление завершилось (30 мин) раствор перемешивали при +4°C в течение 0,5 часа. Охлаждающую баню убирали и через 15 минут раствор выливали в насыщенный NaHCO_3 и лед (общий объем 300 мл). Смесь повторно промывали эфиром (3x150мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Тонкослойная хроматография на двуокиси кремния [элюент EtOAc (2 и 10%)] в CHCl_3 давала 2,9г трет-бутилгидроксиламинового производного. Последнее растворяли в CS_2 (100мл) в атмосфере азота и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением

ем оранжевого масла. Добавляли ацетон и раствор еще недолго (15 мин) перемешивали при комнатной температуре (чтобы осадить элементарную серу), затем фильтровали и концентрировали с получением масла. Тонкослойная хроматография на двуокиси алюминия [элюент EtOAc (10-25%) в гексане] давала 2,34 г (31% общий выход) вещества заголовка в виде желтого масла $n_D^{21} = 1,4828$ ($C=1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70 эВ) $M=253$ (53%)

д) (R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-3-трет-Бутиламино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (2,20 г, 8,7 ммоль), аллилбромид (7,5 мл, 87 ммоль), тонко растертый безводный карбонат натрия (6,0 г, 43 ммоль) и сухой ДМФ (6,0 мл) перемешивали в атмосфере азота при 65°C. Через 70 часов ГХ-анализ показал частичное превращение исходного материала (67% продукта против 30% исходного материала). На этой стадии реакцию прерывали. Соль отфильтровывали с отсасыванием и промывали небольшими порциями ДМФ и прозрачный фильтрат концентрировали. Масло, полученное таким образом, разделяли между насыщенным водным Na_2CO_3 и диэтиловым эфиром (4×70 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Тонкослойная хроматография на окиси кремния [элюент: ацетон (2 и 15%) в гексане] давала 0,80 г исходного материала и 1,47 г (87% выход по отношению к воспроизведенному исходному материалу) аллилированного продукта в виде бесцветного масла $n_D^{21} = 1,4776$ ($C=0,8$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70 эВ) $M=293$ (40%)

Аллилированный продукт (1,30 г) смешивали с ДМФ (50 мл) и 5% Рп на оксиде алюминия (0,090 г) и гидрогенизировали при обычном давлении и температуре (21°C). Через 5 часов реакция завершалась по данным ГХ и ТСХ. Катализатор отфильтровывали через бромиллерит, осадок промывали небольшими порциями ДМФ и фильтрат концентрировали под вакуумом. Тонкослойная хроматография на двуокиси кремния продукта-сырца [элюент EtOAc (0 и 3%) в CH_2Cl_2] давала 1,27 г (97% выход) насыщенного соединения ГМ-МС (70 эВ) $M=295$ (28%) n_D^{21} (основание) $= 1,4834$ ($C=0,9$, $CHCl_3$)

Основание растворяли в сухом диэтиловом эфире, раствор охлаждали на ледяной бане и к перемешиваемому раствору добавляли избыток эфирного раствора HCl. Соль отфильтровывали, промывали сухим диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом при 50°C с получением 1,39 г (98% выход) соединения заголовка в виде белых кристаллов Тпл. 175-176°C

е) (R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-гидрохлорид (1,3 г, 3,9 ммоль) в сухом метилефире (40 мл) в атмосфере азота охлаждали на бане с сухим льдом-EtOH до -50°C. К вышеназванному перемешиваемому раствору по каплям добавляли трибромид бора (0,75 мл, 7,8 ммоль) в течение 1 минуты. Через пять минут после завершения добавления трибромида бора баню с

сухим льдом заменяли на ледяную баню (+4°C). После перемешивания в течение 4 часов при той же температуре раствор выпивали на лед (100 г) и добавляли твердый $NaHCO_3$ для доведения pH до 8-9. После того, как лед растаял, смесь экстрагировали эфиром (4×75 мл). Эфирные экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1,1 г (96% выход) вещества заголовка в виде бледно-желтого масла $n_D^{21} = 1,4917$ ($C=1,0$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70 эВ) $M=281$ (6%)

(R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифтор-метил-сульфонилокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (1,0 г, 3,6 ммоль) и 2,4,6-коллиндин (0,52 мл, 3,9 ммоль) растворяли в безводном метилефире (40 мл) и охлаждали до -30°C. Добавляли трифторметан-сульфоновый ангидрид (0,66 мл, 3,9 ммоль), растворенный в безводном метилефире (10 мл), по каплям в течение 20 минут. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и после достижения 0°C происходила реакция. Реакционную смесь разбавляли метилефиром и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (50 мл). Водную фазу повторно экстрагировали эфиром (2×40 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением осадка сырца. Тонкослойная хроматография на двуокиси кремния [элюент EtOAc-гексан (3/97)] давала 1,40 г (95% выход) вещества заголовка в виде бесцветного масла $n_D^{21} = 1,4737$ ($C=1,1$, $CHCl_3$) ГХ-МС (70 эВ) $M=413$ (1%)

г) Метил-(R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметил-сульфонилокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (1,4 г, 3,3 ммоль) и триэтиламин (1,0 мл, 7,4 ммоль) растворяли в растворе ДМФ/MeOH (6/2, 30 мл) и затем дегазировали с последующим заполнением монооксидом углерода (4х). При легком положительном давлении монооксида углерода добавляли палладий(II)-ацетат (0,030 г) и реакционную смесь дегазировали и снова подвергали воздействию монооксида углерода. Реакционную смесь нагревали до 70°C (температура масляной бани) в атмосфере монооксида углерода при энергичном перемешивании в течение 12 часов. Так как ГХ выявляла неполную реакцию (68% продукта против 21% исходного материала) раствор охлаждали и затем фильтровали через бромиллерит. Добавляли еще палладий(II)-ацетата (0,030 г) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (0,060 г) и реакцию продолжали, как описано выше. Еще через 3 часа ГХ показала легкое улучшение соотношения (77% против 12%), и реакционной смеси давали остыть. На следующий день растворитель удаляли под вакуумом. Оставшееся красно-коричневое масло собирали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым

раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением эфиры сырка. Тонкослойная хроматография на двуокиси кремния [элюент EtOAc (15 и 30%) в гексане] давала 0,178 г исходного материала и 0,842 г (89% выход основываясь на возвращенных исходных материалах) вещества заголовка в виде прозрачного масла $[\alpha]_D^{21} = -121,1^\circ$ ($C=0,9$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M=323$ (14%)

h) (R)-3-(N-трет-Бутил-N-н-пропиламино)-5-карбамил-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

Метил-(R)-3-(N-трет-бутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-5-карбоксипат (0,84 г 2,6 ммоль), метанол (10 мл) и 1,7 M водный NaOH (3,0 мл, 5,2 ммоль) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Прозрачный раствор охлаждали, метанол отбирали, оставшуюся водную часть дважды промывали эфиром-гексаном (1/1), затем подкислили 2M HCl ($\text{pH} \leq 2$). Воду выпаривали под вакуумом и оставшуюся соль сушили под вакуумом при 50°C в течение 2 часов. Добавляли сухой метиленхлорид (20 мл) и тионилхлорид (3,0 мл, 41 ммоль) и смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 11 часов. Летучие вещества выпаривали, добавляли еще сухого метиленхлорида и выпаривали. Этот процесс повторяли еще раз. Неочищенный хлорид кислоты растворяли (супендировали) в сухом метиленхлориде (50 мл) и по каплям добавляли в концентрированный водный раствор аммиака (40 мл), охлаждаемый на ледяной бане. Смеси давали нагреться до комнатной температуры, органическую фазу отделяли и водную фазу промывали метиленхлоридом (100 мл) и эфиром (50 мл). Органические части объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного амида. Тонкослойная хроматография на двуокиси кремния [элюент EtOAc -гексан (4/5)] давала 0,73 г (91% выход) (R)-3-(N-трет-бутил-N-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-5-карбоксамида в виде твердого вещества. Тпл $70-75^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{21} = -132,4^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M=308$ (3%)

Основание растворяли в сухом эфире, раствор охлаждали на бане с сухим льдом (-20°C) и добавляли избыток эфирного раствора HCl в перемешиваемый раствор. Соль отфильтровывали, промывали обезвоженным эфиром и сушили под вакуумом при 50°C с получением 0,78 г (96% выход) гидрохлоридной соли в виде белых кристаллов. Тпл 120°C , спекается.

Пример 4

(R)-5-Карбамил-3-(N-дициклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

a) (R)-3-(N-Циклобутиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран и

(R)-3-(N-Дициклобутиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-3-Амино-8-фтор-5-метокси-4,4-дигидро-2H-1-бензопиран (1,67 г, 8,47 ммоль) растворяли в безводном метаноле (20 мл) и к этому раствору добавляли циклобутанол (5,0 г, 71,3 ммоль). Реакционную смесь охлаждали (ледяная баня), затем добавляли щаноборогидрид натрия (0,96 г, 15,3 ммоль) и реакционную смесь оставляли пе-

ремешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Через 24 часа pH доводили до 4-5 уксусной кислотой и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще на один день. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 2M раствор H_3 и затем трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка сырка. Хроматография на окиси кремния [элюент 15% этилацетат/гексан для диалкилированного продукта с последующим этилацетатом для моноалкилированного продукта] давали 1,01 г (48% выход) моноалкилированного соединения заголовка в виде прозрачного масла ГХ-Ш (70эВ) $M=251$ (6%), и 0,71 г (27% выход) диалкилированного вещества заголовка в виде прозрачного масла.

$[\alpha]_D^{21} = -101,0^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M=305$ (3%)

b) (R)-8-Фтор-3-(N,N-дициклобутиламино)-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-8-Фтор-3-(N-дициклобутиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-гидрохлорид (0,77 г, 2,26 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (20 мл) и охлаждали до -40°C . К раствору по каплям добавляли BBr_3 (0,54 г, 5,7 ммоль), растворенный в безводном CH_2Cl_2 (3 мл). Охлажденную баню удаляли и через 2 часа при комнатной температуре реакция завершалась. Реакционную смесь выливали в лед/2M раствор NH_3 и смесь экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного остатка.

Хроматография на двуокиси кремния [элюент 50% этилацетат/гексан] давала 0,58 г (89% выход) вещества заголовка в виде белого твердого вещества. Тпл $170-172^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{21} = -114,4^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M=291$ (2%)

c) (R)-3-(N,N-Дициклобутиламино)-8-фтор-трифторметилсульфониокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран

(R)-3-(N,N-Дициклобутиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (0,58 г, 2,02 ммоль) и коллидин (0,37 мл, 2,8 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (40 мл) и охлаждали до -40°C , добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (0,41 мл, 2,4 ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры, и после достижения 0°C происходила реакция. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка-сырка. Хроматография на двуокиси кремния [элюент CCJ] давала 0,84 г (99% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла.

$[\alpha]_D^{21} = -90,9^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 В) $M=423$ (3%)

Метил-(R)-3-(N,N-Дициклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-3-(N,N-Дициклобутиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфониокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран (0,82 г 1,94 ммоль) растворяли в рас-

творе ДМФ/метанола (6/2, 15мл) и затем дегазировали с последующим заполнением монооксидом углерода (х3). При легком положительном давлении окиси углерода добавляли палладия(II)ацетат (14мг), 1,3-бис(дифенилфосфино) пропан (25мг) и триэтиламин (0,60мл, 4,3ммоль) и реакционную смесь дегазировали и снова подвергали воздействию монооксида углерода. Реакционную смесь нагревали до 70°C в атмосфере окиси углерода при энергичном перемешивании в течение 5,5 часов.

Реакционной смеси давали остыть и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток собирали в 2М раствор NH_3 и затем экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка продукта-сырца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент 12,5% этилацетат/гексан] давала 501мг (78% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла $[\alpha]_D^{21} = -138,2$ ($0=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M = 333$ (4%).

е) (R)-5-Карбамил-3-(N,N-дициклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

Метил-(R)-3-(N,N-дициклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат (490мг, 1,47ммоль) нагревали в колбе с обратным холодильником с 6М раствором HCl (20мл) в течение 3,5 часов. Раствор охлаждали, концентрировали до сухости под вакуумом и добавляли безводный толуол и растворитель удаляли под вакуумом (х4).

К белому твердому веществу добавляли тионилхлорид (15 мл) и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Избыток тионилхлорида удаляли под вакуумом, добавляли безводный толуол и растворитель отгоняли под вакуумом.

Хлорид кислоты растворяли в CH_2Cl_2 (20мл) и по каплям добавляли в охлажденный раствор (ледяная баня) концентрированного H_3 (20мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Фазу CH_2Cl_2 отделяли и водную часть повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (х3). Объединенные порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка-сырца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент этилацетат] давала 430мг (92% выход) белого твердого вещества Тпл 141,2-142,2°C $[\alpha]_D^{21} = -151,5^\circ$ ($0=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M = 318$ (3%). Гидрохлоридную соль получали путем растворения чистого основания в эфире и добавляли каплями эфирного раствора HCl . Соль промывали диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества Тпл 120°C, спекается.

Пример 5

(R)-5-Карбамил-3-(N-циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

а) (R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N-Циклобутиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (1,01г, 4,02ммоль) растворяли в безводном метаноле (20мл) и к это-

му раствору добавляли н-пропиональдегид (3,0мл, 40,2ммоль). Через час реакционную смесь охлаждали (ледяная баня) и затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,46г, 7,24 ммоль), pH доводили до 4-5 уксусной кислотой и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение выходных дней (уикэнда). Растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 2М раствор NH_3 и затем трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные части сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка продукта-сырца.

Хроматография на двуокиси кремния [элюент 11% этилацетат/гексан] давала 0,95г (80% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла $[\alpha]_D^{21} = -95,4^\circ$ ($0=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $I = 293$ (3%).

б) (R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопирана гидроксид (1,0г, 3,03ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (25мл) и охлаждали до -40°C. К этому раствору по каплям добавляли BBr_3 (0,72мл, 7,6ммоль), растворенный в безводном CH_2Cl_2 (4мл). Охлаждающую баню удаляли и через 2 часа при комнатной температуре реакция завершилась.

Реакционную смесь выливали в лед/2М раствор NH_3 и CH_2Cl_2 часть отделяли, водный слой повторно, дважды, экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка продукта-сырца.

Хроматография на двуокиси кремния [элюент 25% этилацетат/гексан с последующим 50% этилацетатом/гексаном] давала 0,83г, (98% выход) вещества заголовка в виде смолы $[\alpha]_D^{21} = -80^\circ\text{C}$ ($0=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M = 279$ (0,2%).

с) (R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметил-сульфонилокси-2,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (0,80г, 2,86ммоль) и коплдин (0,53мл, 4,0ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (30мл) и охлаждали до -40°C. По каплям добавляли трифторметансульфоно-вый ангидрид (0,60мл, 3,6ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры, и после достижения 0°C происходила реакция. Реакционная смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водную часть повторно дважды экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Хроматография на двуокиси кремния [элюент CH_2Cl_2 давала 1,01г (86% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла.

$[\alpha]_D^{21} = -78,6^\circ$ ($0=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70эВ) $M = 411$ (11%). Метил-(R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-3-(N-Циклобутил-N-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-

2Н-1-бензопиран (1,00 г, 2,43 ммоль) растворяли в растворе ДМФ/метанола (6/2, 20 мл) и затем дегазировали с последующим насыщением монооксидом углерода (х3). При легком положительном давлении монооксида углерода добавляли палладий(II)-ацетат (18 мг), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (25 мг) и триэтиламин (0,75 мл, 5,3 тьюля) и реакционную смесь дегазировали и подвергали воздействию монооксида углерода еще раз. Реакционную смесь нагревали до 70°C в атмосфере монооксида углерода при энергичном перемешивании в течение 6 часов.

Реакционной смеси давали остыть и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток собирали в 2М раствор NH_3 и затем экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка сырьца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент 15% этилацетат/гексан] давала 0,73 мг (94% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла $[\alpha]_D^{21} = -130,1^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 эВ) $M=321$ (2%).

е) (R)-5-Карбамил-3-(N-циклобутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

Метил-(R)-3-(N-циклобутил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат (0,71 мг, 2,21 ммоль) нагревали в колбе с обратным холодильником с 6М раствором HCl (30 мл) в течение 3,5 часов. Раствор охлаждали, концентрировали до сухости под вакуумом, добавляли безводный толуол и растворитель удаляли под вакуумом (х4).

К белому твердому веществу добавляли тионилхлорид (20 мл) и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Избыток тионилхлорида удаляли под вакуумом, добавляли безводный толуол и растворитель удаляли под вакуумом.

Хлорид кислоты растворяли CH_2Cl_2 (30 мл) и по каплям добавляли к охлажденному раствору (ледяная баня) концентрированного H_3 (30 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 40 мин. Фазу CH_2Cl_2 отделяли и водную часть повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (х3). Объединенные

порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка сырьца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент этилацетат] давала 622 мг (92% выход) белого полу-кристаллического твердого вещества. Часть перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением перистого белого твердого вещества Т ши 107-109°C $[\alpha]_D^{21} = -133,0^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 эВ) $M=306$ (0,5%).

Пример 6

(R)-5-Карбамил-3-(N-циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

а) (R)-8-фтор-3-(N-изопропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-Амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (1,62 г, 8,21 ммоль) растворяли в безводном метаноле (20 мл) и к этому раствору добавляли ацетон (6,0 мл, 82,1 ммоль), Реак-

ционную смесь охлаждали (ледяная баня), затем добавляли щано-борогидрид натрия (0,92 г, 14,8 ммоль) и pH доводили до 4-5 уксусной кислотой и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 2М раствор NH_3 и затем экстрагировали трижды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка неочищенного продукта, который использовали в следующей реакции ГХ-МС (70 эВ) $M=239$ (81%).

3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-8-фтор-3-(N-изопропиламино)-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (1,96 г, 8,19 ммоль) растворяли в безводном метаноле (20 мл) и к этому раствору добавляли циклобутанон (6,1 мл, 81,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали (ледяная баня), затем добавляли цианоборогидрид натрия (2,0 г, 16,4 ммоль) и pH доводили до 4-5 уксусной кислотой, присоединяли молекулярные сита 3А и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Через 24 часа pH снова доводили до 4-5 и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще на 3 дня. Реакционную смесь фильтровали, растворитель удаляли под вакуумом, остаток собирали в 2 М раствор NH_3 и затем экстрагировали трижды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка сырьца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент 10% этилацетат/гексан] давала 1,60 г (77% выход) вещества заголовка в виде прозрачного масла.

$[\alpha]_D^{21} = -95,1^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 эВ) $M=293$ (3%).

с) (R)-3-(N-Циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N-Циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопирана гидрохлорид (1,76 г, 5,34 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (45 мл) и охлаждали до -40°C. К раствору по каплям добавляли BBr_3 (1,3 мл, 13,4 ммоль), растворенный в безводном CH_2Cl_2 (7мл). Охлаждающую баню удаляли и через 2 часа при комнатной температуре реакция завершалась. Реакционную смесь выпаривали в пед/2 М раствор NH_3 и CH_2Cl_2 часть отделяли, водный слой повторно, дважды, экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка продукта-сырьца.

Хроматография на двуокиси кремния [элюент 30% этилацетат/гексан] давала 1,46 г (98% выход) соединения заголовка в виде смолы $[\alpha]_D^{21} = -95,7^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 эВ) $M=279$ (0,7%).

Гидрохлоридную соль получали путем растворения чистого основания в эфире и добавляли каплями избытка эфирного раствора HCl . Соль промывали диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества Т пп 120 С, спекается.

д) (R)-3-(N-Циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-5-трифторметил-сульфониокси-3,4-

дигидро-2Н-І-бензопиран

(R)-3-(N-Циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран (1,36 г, 4,87 ммоль) и колпидан (0,90 мл, 6,8 ммоль) растворяли в безводном CH_3Cl_3 (50 мл) и охлаждали до -40°C . К смеси по каплям добавляли трифторметан-сульфоновый ангидрид (1,05 мл, 6,1 ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры, и после достижения 0°C происходила реакция. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водную часть повторно, дважды, экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка неочищенного продукта.

Хроматография на двуокиси кремния [элюент 70% гексан/ давала 1,67 г (83% выход) вещества заголовка в виде слегка желтоватого масла

$\alpha_D^{21} = -86,8$ ($C=0,1$, CH_2Cl_2) ГХ-МС (70 эВ) $M = 411$ (0,3%)

е) Метил-(R)-3-(N-Циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-3-(N-Циклобутил-N-изопропиламидо)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран (1,85 г, 5,01 ммоль) растворяли в растворе ДМФ/метанола (6/2, 30 мл) и затем дегазировали с последующим заполнением монооксидом углерода (х3). При легком положительном давлении окиси углерода добавляли палладий(II)-ацетат (30 мг), 1,3-бис(дифенилфосфино) пропан (55 мг) и триэтиламин (1,25 мл, 8,8 ммоль) и реакционную смесь дегазировали и опять подвергали воздействию монооксида углерода, Реакционную смесь нагревали до 70°C в атмосфере монооксида углерода при энергичном перемешивании в течение 6 часов.

Реакционной смеси давали остыть и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток собирали в 2 М раствор NH_3 и затем экстрагировали дважды диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные порции сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением остатка продукта-сырца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент 8% этилацетат/гексан] давала 1,18 мг (92% выход) соединения заголовка в виде прозрачного масла $\alpha_D^{21} = -139,1^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 эВ) $M = 321$ (3%)

г) (R)-5-Карбамил-3-(N-циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран

Метил-(R)-3-(N-циклобутил-N-изопропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран-5-карбоксилат (1,16 мг, 3,61 ммоль) нагревали в колбе с обратным холодильником с 6 М раствором HCl (30 мл) в течение 3,5 часов. Раствор охлаждали, концентрировали до сухости под вакуумом и добавляли безводный толуол и растворитель удаляли под вакуумом (х4).

К белой смоле добавляли тионилхлорид (35 мл) и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Избыток тионилхлорида удаляли под вакуумом, добавляли безводный толуол и растворитель удаляли под вакуумом.

Хлорид кислоты растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и по каплям добавляли к охлажденному раствору (ледяная баня) концентрированного NH_3 (50 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 40 мин. Фазу CH_2Cl_2 отделяли и водную часть повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (х3).

Объединенные порции CH_2Cl_2 сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением остатка продукта-сырца. Хроматография на двуокиси кремния [элюент этилацетат] давала 1,06 г (95% выход) белой пены. Пену кристаллизовали с использованием CH_2Cl_2 /гексана для получения белого твердого вещества Тпл, $127,8-128,4^\circ\text{C}$.

$\alpha_D^{21} = -143,0^\circ$ ($C=0,1$, CHCl_3) ГХ-МС (70 эВ) $M = 306$ (0,3%)

Гидрохлоридную соль получали путем растворения чистого основания в эфире и добавления каплями избытка эфирного раствора HCl . Соль промывали диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества Тпл 120°C , спекается.

Пример 7

(R)-5-Карбамил-3-(N-циклопентил-N-н-метиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран
а) (R)-3-(N-Циклопентиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран

К раствору (R)-3-амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопирана (2,5 г, 12 ммоль), цикlopentanола (3,3 г, 36 ммоль) и HOAc (0,7 г, 12 ммоль) в метаноле (25 мл) порциями добавляли NaCNB_3 (2,5 г, 40 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с получением количественного выхода вещества заголовка, ГХ-МС (70 эВ) $M = 265$ (30%)

б) (R)-3-(N-циклопентил-N-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран

К раствору (R)-3-(N-циклопентиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопирана в метаноле (25 мл) добавляли пропаналь (2,0 г, 36 ммоль) и NaCNBH_3 (2 г, 40 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи с получением желаемого соединения с выходом 97% по ГХ. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток обрабатывался путем экстрагирования с получением 3,7 г вещества в виде бесцветного масла.

ГХ-МС (70 эВ) $M = 307$ (40%)

с) (R)-3-(Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-

3,4-дигидро-2Н-І-бензопиран

HCl соль (R)-3-(N-циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-І-бензопирана получали путем добавления избытка эфирного раствора HCl в эфирный раствор основания. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток растворяли в 48 % водном растворе HBr (50 мл). Раствор перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов. Раствор нейтрализовали путем осторожного добавления концентрированного раствора аммиака. Экстракционная обработка давала коричневое масло, которое фильтровали через слой двуокиси кремния (этилацетат в качестве элюента). Было выделено вещество заголовка (3,7 г) в виде слегка желтого масла ГХ/МС (70 эВ).

M = 293 (40%)

d) (R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран растворяли в диэтиловом эфире (100 мл). Добавляли триэтиламин (3 г, 30 ммоль) и смесь охлаждали до -20°C. По каплям добавляли (5 мин) трифторметансульфоновый ангидрид (4,2 г, 15 ммоль), растворенный в диэтиловом эфире (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин темно-коричневую смесь выливали в воду. Органический слой отделяли. Тонкослойная хроматография (этилацетат в качестве элюента) давала 3,7 г вещества заголовка в виде желтого масла при выходе 69% ГХ/МС (70 эВ) M = 425 (НН)

e) Метил-(R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-3-фтор-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-3-(N-Циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (3,7 г, 8,7 ммоль), ДМФ (50 мл), триэтиламин (2,5 г, 25 ммоль), метанол (4 г, 130 ммоль), палладий(II)ацетат (100 мг, 0,45 ммоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (200 мг, 0,48 ммоль) помещали в круглодонную колбу. Раствор перемешивали при 75°C в атмосфере монооксида в течение 4 часов. После выпаривания растворителя под вакуумом и проведения тонкослойной хроматографии продукта-сырца было выделено 2,5 г (86% выход) вещества заголовка в виде бесцветного масла ГХ/МС (70 эВ) M = 335 (20%)

f) (R)-5-Карбамил-3-(N-циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

Метил-(R)-3-(N-циклопентил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран-5-карбоксилат (1,4 г, 4 ммоль) гидролизовали (6 M HCl, нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов) и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенную кислоту обрабатывали SOCl₂ (комнатная температура в течение 5 минут) для образования хлорида кислоты, который после удаления избытка SOCl₂ под вакуумом, добавляли в концентрированный раствор аммиака для образования амида. Продукт-сырец выделяли и очищали с помощью тонкослойной хроматографии. HCl соль получали путем добавления избытка эфирного раствора HCl в эфирный раствор чистого основания с выделением вещества заголовка (0,5 г, выход 35%) в виде белых кристаллов. Тпл 85°C разлагается α_D^{20} (основание) = -91° (C=O, 2, CH₂Cl₂) ГХ/МС (70 эВ) M = 320 (25%)

Пример 8

(R)-5-Карбамил-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-I-бензошран

a) (R)-3-(N-циклогексиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

К раствору (R)-3-амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопирана (0,45 г, 2,2 ммоль), циклогексана (0,7 г, 7,2 шоль) и HOAc (0,14 г, 2,3 ммоль) в метаноле (25 мл) частями при комнатной температуре добавляли NaCNBH₃ (0,5 г, 8 ммоль)

лей) Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с получением количественного выхода вещества заголовка ГХ/МС (70 эВ) M = 279 (30%)

b) (R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

К раствору (R)-3-(N-циклогексиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопирана в метаноле (25 мл) добавляли пропаналь (1,3 г, 23 ммоль) и NaCNBH₃ (0,15 г, 2,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи с получением желаемого соединения при 97% выходе по данным ГХ. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток обрабатывали путем экстрагирования с получением 0,7 г вещества заголовка в виде бесцветного масла ГХ/МС (70 эВ) M = 321 (40%)

c) (R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

HCl соль (R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопирана получали путем добавления избытка эфирного раствора HCl в эфирный раствор основания. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток растворяли в 48% водном растворе ШРИК (20 мл). Раствор перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов. Раствор нейтрализовали путем осторожного добавления концентрированного раствора аммиака. Экстрактивная обработка давала коричневое масло, которое фильтровали через столбик двуокиси кремния (этилацетат в качестве элюента). Выделяли вещество заголовка (0,6 г) в виде слегка желтоватого масла ГХ/МС (70 эВ) M = 307 (40%)

d) (R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран

(R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран растворяли в диэтиловом эфире (30 мл) и добавляли триэтиламин (0,8 г, 8 шоль) и смесь охлаждали до -20°C. По каплям добавляли (5 мин) трифторметансульфоновый ангидрид (0,8 г, 2,8 ммоль), растворенный в диэтиловом эфире (10 мл). После перемешивания в течение 30 мин темно-коричневую смесь выливали в воду. Органический слой отделяли. Тонкослойная хроматография (EtOAc/гексан 1+1 в качестве элюента) давала 0,8 г вещества заголовка в виде желтого масла ГХ/МС (70 эВ) M = 439 (20%)

e) Метил-(R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран-5-карбоксилат

(R)-3-(N-циклогексил-N-н-пропиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2H-I-бензопиран (0,8 г, 1,8 ммоль) (4), ДМФ (30 мл), триэтиламин (0,5 г, 5 ммоль), метанол (0,8 г, 13 ммоль), палладий(II)ацетат (30 мг, 0,14 ммоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (80 мг, 0,14 ммоль) помещали в круглодонную колбу. Раствор перемешивали при 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 4 часов. После выпаривания растворителя под вакуумом и тонкослойной хроматографии неочищенного продукта было выделено 0,6 г (76% выход) соединения заголовка в виде бесцветного масла ГХ/МС (70 эВ) M = 349 (30%)

f) (R)-5-Карбамил-3-(N-циклогексил-N-н-

пропиламино)-8-

фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

Метил-(R)-3-(N-циклопентил-N-пропиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат (5) (0,6 г, 1,7 ммоль) подвергали щелочному гидролизу (2% KOH в EtOH, нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов). Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенную кислоту обрабатывали SOCl₂ (комнатная температура в течение 5 минут) для образования хлорида кислоты, который после удаления избытка SOCl₂ под вакуумом добавляли в концентрированный раствор аммиака для образования амида. Продукт-сырец выделяли и очищали путем тонкослойной хроматографии. HCl соль получали путем добавления избытка эфирного раствора HCl в эфирный раствор чистого основания с получением вещества заголовка (86 мг, выход 14%) в виде белых кристаллов Т шь 75°C, разложение, $\lambda_{D}^{21} = -73^{\circ}$ (C=0,2, ГХ/МС (70эВ) M = 334 (35%))

Пример 9

(R)-5-Карбамил-3-(N-циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

а) (R)-3-(N-Циклопентиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

К раствору (R)-3-амино-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопирана (0,7 г, 3,4 ммоль), цикlopentanона (0,7 г, 8,3 ммоль) и HOAc (0,2 г, 3,5 ммоль) в метаноле (25 мл) частями при комнатной температуре добавляли NaCNBH₃ (0,7 г, 10 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Метанол выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением 0,9 г (100% выход) вещества заголовка в виде бесцветного масла ГХ показала 99,6 % чистоту ГХ/МС (70эВ) M=265 (30%)

б) (R)-3-(N-Циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

К раствору (R)-3-(N-циклопентиламино)-8-фтор-5-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопирана (0,9 г, 3,4 ммоль), HOAc (0,22 г, 3,6 ммоль) и цикlobutanона (2 г, 30 ммоль) в метаноле (25 мл) частями при комнатной температуре добавляли NaCNBH₃ (1 г, 16 ммоль). После перемешивания в течение четырех дней ГХ показала 37% выход продукта. pH доводили до 5 (HOAc) и дополнительно добавляли цикlobutanон (1 г, 15 ммоль). После перемешивания в течение еще 6 дней ГХ показала 64% превращение. Растворитель выпаривали и остаток обрабатывали путем экстрагирования. Тонкослойная хроматография (EtOAc /П-эфир, 1+1) давала 0,53 г (53% выход) вещества заголовка в виде бесцветного масла ГХ/МС (70эВ) M = 319 (3%)

с) (R)-3-(N-Циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (0,53 г, 1,6 ммоль) растворяли в 47% HBr (15 кл) и перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов. Раствор охлаждали путем добавления льда и подщелачивали 14М раствором аммиака. Экстрактивная обработка давала 0,5 г вещества заголовка в виде слегка

коричневого масла. ИК спектр содержал типичную OH-полосу в 3654 см⁻¹

d) (R)-3-(N-Циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

(R)-3-(N-Циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-5-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран растворяли в смеси диэтилового эфира и метиленахлорида (90+10, 20 мл) и добавляли триэтиламин (0,7 г, 7 ммоль) и смесь охлаждали до -20°C. По каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,85 г, 3 ммоль), растворенный в диэтиловом эфире (10 мл) в течение 5 мин. После перемешивания в течение 30 минут темно-коричневую смесь выливали в воду. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в гексане и обрабатывали активированным углем. Фильтрация через броммиллерит и выпаривание растворителя давали 0,67 г вещества заголовка в виде бесцветного масла ГХ/МС (70эВ) M=437 (1%)

e) Метил-(R)-3-(N-Циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат

В круглодонную колбу помещали (5)-3-(N-циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-5-трифторметилсульфонилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран (0,67 г, 1,5 ммоль) (4), ДМФ (20 мл), триэтиламин (0,6 г, 6 ммоль), метанол (0,8 г, 12,7 ммоль) палладий(II)ацетат (22 мг, 0,1 ммоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (44 мг, 0,1 ммоль). Раствор перемешивали при 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 4 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в диэтиловом эфире и обрабатывали активированным углем. Выпаривание растворителя давало 380 мг вещества заголовка в виде бесцветного масла ГХ/МС (70эВ) M = 347 (3%)

f) (R)-5-Карбамил-3-(N-циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран

Метил-(R)-3-(N-циклопентил-N-циклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат (1,4 г, 4 ммоль) гидролизвали (6М HCl, нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов) и растворитель удаляли под вакуумом. После высушивания на воздухе при комнатной температуре в течение ночи неочищенный гидрохлорид аминокислоты обрабатывали SOCl₂ (комнатная температура в течение 5 мин) для образования хлорида кислоты, который после удаления избытка SOCl₂ под вакуумом растворяли в CH₂Cl₂ и добавляли в концентрированный раствор аммиака для образования амида. Продукт-сырец выделяли и очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением 220 мг неокрашенного масла, которое кристаллизовалось при стоянии. Перекристаллизация из смеси диэтилового эфира и гексана давала белые кристаллы соединения заголовка. Выход 110 мг. Тпл 138-140°C $\lambda_{D}^{20} = -146^{\circ}$ (C=0,2, CH₂Cl₂)

Фармакология

Фармакологическое лечение депрессии у людей

Существуют доступные данные о том, что у пациентов с депрессией нейротрансмиттерная система

тральной нервной системе (ЦНС) могут быть нарушены. Эти нарушения, по-видимому, связаны с нейромедиаторами норадреналином (НА) и 5-гидрокситриптамими (5-ГТ). Лекарства, наиболее часто используемые при лечении депрессии, как считается, действуют путем улучшения нейротрансдачи или одного, или обоих этих физиологических агонистов. Доступные данные позволяют предположить, что усиление нейротрансдачи 5-ГТ будет непосредственно улучшать подавленное состояние и состояние страха и тревоги, тогда как усиление норадреналиновой нейротрансдачи будет скорее улучшать симптомы заторможенности у больных с депрессией. В последние годы были предприняты многочисленные попытки разработки новых лекарственных препаратов с высокой селективностью в отношении улучшения 5-ГТ нейротрансдачи в ЦНС.

Преобладающим механизмом действия для лекарств, используемых в основном в настоящее время при терапии психической депрессии является блокирование обратного захвата эндогенных нейромедиаторов (НА и/или 5-ГТ), выделенных нервными окончаниями в ЦНС, и таким образом, повышение концентрации этих нейромедиаторов в синаптической щели, и следовательно сохранение соответствующей нейротрансдачи*.

Существенно другим путем улучшения нейротрансдачи в центральных 5-ГТ-нейронах должно быть использование прямых антагонистов 5-ГТ-рецепторов. Чтобы минимизировать побочные эффекты в этом случае должна быть предпочтительна высокая селективность к этому виду рецепторов.

Профиль активности в отношении рецепторов даже внутри специфической группы, такой как 5-ГТ_{1A}, непредсказуем и может давать в результате разные фармакологические характеристики. Например, два соединения, которые кажутся близкородственными по химической структуре, могут действовать как агонисты на ауторецепторы, в то время как одно из этих соединений может действовать как агонист, а другое действует как антагонист на 5-ГТ_{1A} постсинаптические рецепторы. Соединение, которое действует как антагонист как на пре-, так и на постсинаптические 5-ГТ_{1A} рецепторы, является по определению антагонистом. Каждое из этих соединений должно иметь отличающуюся фармакологическую характеристику и применяться при лечении различных состояний здоровья пациентов. Различия в профилях активности в отношении рецепторов и получаемые в результате фармакологические характеристики представлены для испытываемых соединений при анализе данных ниже.

(I) Исследование связывания с 5-ГТ_{1A} рецепторами. Чтобы оценить сродство к 5-ГТ_{1A} -рецепторам применяли исследование, описанное ниже, с использованием мозга крысы, и определяли K_i-значение, которые показаны в таблице 1.

Препарирование ткани. Кору мозга и гиппокамп от крыс Sprague Dawley иссекали и гомогенизировали в 15мл ледяного 50 мМ Трис-НСI буфера, рН 7,5, содержащего 4,0 мМ CaCl₂ и 5,7 аскорбиновую кислоту ("буфер А") с помощью *Ul-*

tra-Turrax (Janke&Kunkel, Staufen, FRG в течение десяти сек. После центрифугирования в течение 12,5 мин при 17000 об/мин (39800×g в центрифуге Beckman с охлажденным ротором JA-17 (Beckman Palo Alto, Ca, USA)), осадок снова суспендировали в буфере А и гомогенизацию и центрифугирование повторяли. Каждый осадок снова суспендировали в 5 мл ледяной 0,32 М сахарозе и гомогенизировали в течение 5 сек. Гомогенизированные образцы хранили замороженными при -70°C. Когда использовали, их разводили буфером А до концентрации 5 мг ткани/мл и гомогенизировали в течение 10 сек. Тканевые гомогенаты инкубировали в течение десяти минут при 37°C и затем добавляли 10 мкМ *pargulin* с последующей повторной инкубацией в течение 10 мин.

Исследование связывания, следующее за этим, описано Peroutka J. *Neurochem*, 47, 529-540, (1986), копия которого прилагается в виде иллюстрации 2 (Exhibit 2). По-существу в этом исследовании определяется способность данной конкурентной молекулы подавлять связывание ³H-8-ОН-ДПАТ с 5-ГТ_{1A} рецепторами. Инкубационная смесь (2мл) содержала ³H-8-ОН-ДПАТ (0,25-8нМ), желаемую концентрацию испытуемого (конкурентного) соединения и 5 мг/мл гомогената ткани в 50мМ Трис-НСI буфере, рН 7,5 содержащем 4,0мМ CaCl₂ и 5,7 мМ аскорбиновой кислоты. Проанализированы шесть разных концентраций ³H-8-ОН-ДПАТ. Эксперименты по связыванию начинались добавлением гомогената ткани и последующей инкубацией при 37°C в течение десяти минут. Инкубационные смеси фильтровали через стеклянные фильтры Whatman GF/B с помощью Brandel Gell Harvester (Gaithersman, MD, USA). Фильтры дважды промывали 5мл ледяного 50мМ трис-НСI буфера, рН 7,5 и просчитывали с 5мл UltimaTM (Packard) в сцинтилляционном счетчике Beckman LS 3801. Не-специфическое связывание определяли путем добавления 10мкМ 5-ГТ к реакционной смеси. Данные по связыванию обрабатывали с помощью компьютерного анализа по методу нелинейных наименьших квадратов (Hunson and Rodbard, *Anal Biochem*, 107, 220-239, (1980)).

Данные представлены как значения K_i (нМ), которые рассчитываются по значению IC₅₀ с поправками, сделанными для концентрации лиганда и его константы сродства K_D. Значение IC₅₀ является концентрацией конкурентного вещества/ингибитора, которая достаточна для связывания и эффективного блокирования половины рецепторных молекул. Каждое значение K_i для данного испытуемого соединения получали путем проведения исследования по связыванию в двух повторностях при 10 различных концентрациях.

Таблица 1

Примеры	K-значение
1	1,76
2	5,45
3	1,07
4	<0,3
5	1,17
6	1,75
7	1,5
8	2,53

9	1,52
---	------

В таблице 1 показано, что приведенные в качестве примеров заявляемые вещества обладают высоким сродством связывания с 5-ГТ_{1A} рецепторами

(II) Блокада синтеза 5-ГТ

Степень синтеза 5-гидрокситриптамина (5-ГТ серотонин) и допамин/норадреналина (ДА/НА) определяется как накопление 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ) и (ДОФА) 3,4-дигидроксифенилаланина, (5-ГТФ) соответственно в течение 30 мин после добавления декарбоксилазы ароматических L-аминокислот м-гидроксибензилгидразином 2HCl (100 мг/кг в/б), закупленным у Sigma. Испытуемое вещество вводится за 30 минут перед м-гидроксибензилгидразином 2HCl. Области мозга, которые нужно исследовать быстро иссекаются, замораживаются в сухом льду и хранятся при -70°C до исследования.

ДОФА, 5 ГТФ и их метаболиты экстрагируются из ткани мозга с помощью перхлорной кислоты, содержащей внутренний стандарт (*isoprenalin*). Супернатант от гомогената мозга вводят в систему для жидкостной хроматографии, включающую предварительную колонку и аналитическую колонку. Катехол- и индоламины определяются с помощью кулонометрического окисления.

Антагонист к пресинаптическим 5-ГТ_{1A} рецепторам

Минимальная эффективная доза (МЭД) для блокады 8-ОН-ДПАТ вызвала снижение степени синтеза 5-ГТ (введенная крысам подкожно (п/к)/перорально (п/о),

Таблица 2

Примеры	ПК/ПО (мг/кг)
1	3/-
2	3/-
3	1/3
4	1/10
5	1/10
6	1/10
7	3/-
8	-
9	1/10

В таблице 2 показаны минимальные эффективные дозы после подкожного введения для получения значимого эффекта относительно минимальной эффективной дозы, которая необходима для получения значимого эффекта после перорального введения. Отношение показывает, что приведенные в качестве примеров заявляемые вещества являются эффективными антагонистами к пресинаптическим 5-ГТ_{1A} рецепторам также и после перорального введения.

(III) Блокирование температуры, вызванной 8-ОН-ДПАТ (антагонист)

В каждом испытании использовали тридцать крыс весом примерно 250 г, помещенных в 6 клеток по 5 животных в каждой. Крысы имели свободный доступ к пище и воде. Перед началом испы-

тания их нумеровали и оставляли не беспокоя по крайней мере 1 час. Перед введением вещества температуру тела каждой крысы измеряли, используя тепе-термометр YSI 2100. Пробник термометра помещали на глубину 10мм в прямую кишку и оставляли так на тридцать секунд. Затем лекарство вводили или подкожно или перорально. В каждом эксперименте испытывали носитель и 4 дозы лекарства. Каждый курс лечения получала одна крыса в каждой клетке. Порядок проведения лечения подвергался ротации, так как беспокоество в клетке увеличивает активность крыс и тем самым температуру тела. Через тридцать минут после введения лекарства снова измеряли температуру тела крыс. Процедуру повторяли через 60, 90 и 120 минут после введения лекарства. Полученные в результате данные по температуре тела подвергали анализу с определением среднего отклонения. Значительная группа по взаимодействию в зависимости от времени была взята в качестве демонстрации эффекта лекарства. Для получения значения минимальной эффективной дозы среднюю температуру для каждой получавшей лекарство группы сравнивали с этим показателем у группы, получавшей носитель для каждой временной отметки, используя t-тест Дуннета с уровнем значимости, равным $p < 0,02$. Показатель биодоступности может быть получен путем расчета отношения между минимальными эффективными дозами после перорального и подкожного введения.

Антагонист к постсинаптическим 5-ГТ_{1A} рецепторам

Минимальная эффективная доза (МЭД) для блокады 8-ОН-ДПАТ вызвала снижение температуры (введенная крысам подкожно (ПК)/перорально (ПО)

Таблица 3

Примеры	ПК/ПО (мг/кг)
1	1/3
2	1/10
3	0,01/1
4	0,03/1
5	-
6	0,1/1
7	0,1/1
8	-
9	-

В таблице 3 показаны шимальные эффективные дозы после подкожного введения для получения эффекта в отношении к минимальным эффективным дозам, которые необходимы для получения значимого эффекта после перорального введения. Отношение показывает, что приведенные в качестве примеров заявляемые вещества являются эффективными антагонистами к постсинаптическим 5-ГТ_{1A}-рецепторам также и после перорального введения.

Выводы, следующие из данных таблиц, представленных выше, показывают, что заявляемые соединения являются антагонистами 5-ГТ_{1A} рецепторов, так как они демонстрируют сродство к 5-ГТ_{1A} рецепторам и действуют как антагонисты как пресинаптических, так и постсинаптических 5-

Г_{1A} рецепторов Кроме того, желаемый эффект, получаемый после подкожного введения, такой же

как после перорального введения убедительно подтверждает хорошую биодоступность