



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82518 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/541

A61K 31/54

A61P 11/00

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ АЗЕТИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) a200511188

(22) 09.06.2004

(24) 25.04.2008

(86) PCT/SE2004/000901, 09.06.2004

(31) 0301744-9

(32) 13.06.2003

(33) SE

(31) 0303493-1

(32) 19.12.2003

(33) SE

(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.

(72) ЙОХАНССОН АНДЕРС, ПЕРССОН ЙОАХІМ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) MACKENZIE A.R. ET AL.: '4-Amino-2-(aryl)-butylbenzamides and their conformationally constrained analogues. Potent antagonists of the human neurokinin-2 (NK2) receptor' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS vol. 13, 2003, pages 2211 - 2215, XP002981476

WO 0020003 A1, 13.04.2000

WO 0002859 A1, 20.01.2000

EP 0625509 A1, 23.11.1994

WO 0034243 A1, 15.06.2000

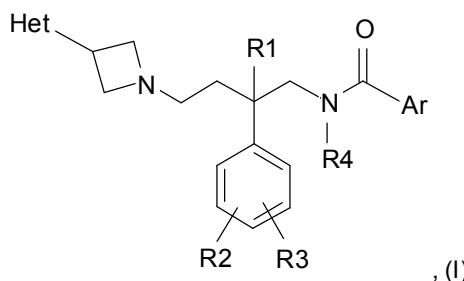
EP 0630887 A1, 28.12.1994

WO 9727185 A1, 31.07.1997

US 6013652 A, 11.01.2000

WO 9601568 A1, 11.04.1996

(57) 1. Сполуки азетидину загальної формули (I)



де

Het - піперидин, заміщений гідрокси, гідроксіалкілом, оксо, метилтіо, метилсульфінілом, метилсульфонілом, ціано, 1,3-діоксолан-2-ілом, C₁-C₄алкокси, аміно, як варіант, моно- або дизаміщеним C₁-C₄алкілом, C₃-C₄циклоалкілом, C₂-C₄алкенілом, C₂-C₄алкінілом, ациламіно, як варіант, N-заміщеним C₁-C₄алкілом, C₃-C₄циклоалкілом, C₂-C₄алкенілом, C₂-C₄алкінілом, (C₁-C₄алкілсульфоніл)аміно, як варіант, N-заміщеним C₁-C₄алкілом, C₃-C₄циклоалкілом, C₂-C₄алкенілом, C₂-C₄алкінілом, одним або двома атомами флуору або дизаміщеним C₁-C₄алкілом і гідроксилом; або

Het - морфолін або тіоморфолін, як варіант, заміщений на атомі сульфору одним або двома оксигенами; або

Het - піперазин, як варіант, заміщений на 4 атомі нітрогену C₁-C₄алкілом, C₂-C₄алкенілом, C₂-C₄алкінілом, C₃-C₄циклоалкілом, C₁-C₄алкілсульфонілом або C₁-C₄ацилом;

(13) C2

(11) 82518

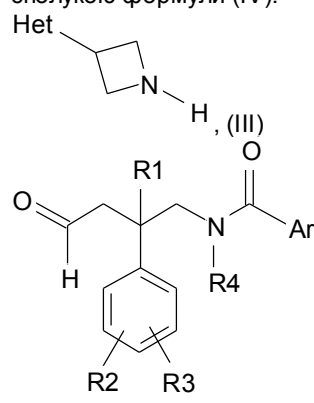
(19) UA

- R1 - гідроген;
 R2 - флуор, приєднаний у 4-й позиції;
 R3 - гідроген;
 R4 - C₁-C₄алкіл, C₃-C₄циклоалкіл, C₂-C₄алкеніл або C₂-C₄алкініл;
 Ar - феніл, заміщений у 3-й і 5-й позиціях групами, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, ціано і нітро;
 або її енантіомер, або будь-яка її сіль.
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R4 є C₁-C₄алкілом;
 або її енантіомер, або будь-яка її сіль.
3. Сполука за будь-яким з пп. 1,2, яка **відрізняється** тим, що гетероциклічне кільце Het має зв'язок з рештою молекули через один з атомів нітрогену кільця.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що R4 є метилом.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що є S-енантіомером.
6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з таких сполук:
 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілазетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід;
 N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілазетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;
 3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілазетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5-(трифлуорметил)бензамід;
 N-[4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)азетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;
 N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;
 N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;
 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілазетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід;
 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бутил]-N-метилбензамід;
 3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-іл)азетидин-1-іл]бутил]-5-йодо-N-метилбензамід;
 N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)азетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;
 N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-оксипіперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;
 або їх енантіомери, або будь-які їх солі.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, призначена для застосування у терапії.
8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що призначена для застосування у профілактиці або лікуванні респіраторних, серцево-судинних, неврологічних, болісних, онкологічних, запальних і/або шлунково-кишкових розладів.
9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що призначена для застосування у профілактиці або лікуванні астми, алергічного риніту, легеневих

хвороб, кашлю, застуди, запалення, хронічної обструктивної легеневої хвороби, реактивності дихальних шляхів, уртикарії, гіпертонії, ревматоїдного артриту, набряку, ангіогенезу, болю, мігрені, гіпертонічного головного болю, психозів, депресії, тривожності, хвороби Альцгеймера, шизофренії, хвороби Хантингтона, надмоторності міхура, нетримання сечі, розладів вживання їжі, маніакальної депресії, залежностей, розладу руху, розладу розпізнавання, ожиріння, стресових розладів, розладу сечовипускання, маній, гіпоманії і агресії, біполярного розладу, раку, карциноми, фіброміалгії, несерцевого грудного болю, шлунково-кишкової гіпермоторності, гастричної астми, хвороби Крона, розладів випорожнення шлунка, виразкового коліту, синдрому подразнення кишечника, запальної кишкової хвороби, блювання, розладів гастромоторності або гастро-стравохідного рефлюксу.

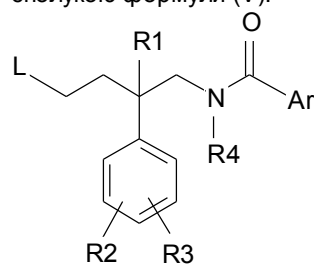
10. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, згідно з яким:

а) піддають взаємодії сполуку формули (III) з сполукою формули (IV):



де R₁-R₄, Het і Ar є такими, що були визначені вище, і в таких умовах, що відновлювальне алкілювання сполук формули (III) створює N-C-зв'язок між атомом нітрогену азетидинової групи сполук формули (III) і атомом карбону альдегідної групи сполук формули (IV); або

б) піддають взаємодії сполуку формули (III) з сполукою формули (V):



де R₁-R₄, Het і Ar є такими, що були визначені вище, а L є такою групою, що алкілювання сполук формули (III) створює N-C-зв'язок між атомом нітрогену азетидинової групи сполук формули (III) і тим атомом карбону сполук формули (V), який є суміжним до групи L; і

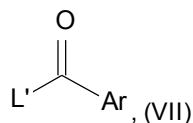
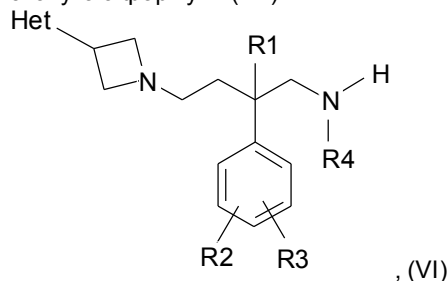
i) видаляють будь-які захисні групи;

ii) як варіант, окислюють будь-який придатний для цього атому;

iii) як варіант, утворюють фармацевтично прийнятну сіль.

11. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, згідно з яким:

піддають взаємодії сполуку формули (VI) з сполукою формули (VII):



де R₁-R₄, Het і Ar є такими, що були визначені вище, а L' є відщеплюваною групою, причому будь-яка інша функціональна група, якщо необхідно, є захищеною; і:

i) видаляють будь-які захисні групи;
ii) як варіант, окислюють будь-який придатний для цього атому;
iii) як варіант, утворюють фармацевтично прийнятну сіль.

12. Сполука, вибрана з таких сполук:

[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілазетидин-1-іл)бутил]метиламін;

[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілазетидин-1-іл)бутил]метиламін;

1-{1-[3-(4-флуорфеніл)-4-

(метиламіно)бутил]азетидин-3-іл}піперидин-4-ол;

[4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)азетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)бутил]метиламін;

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід;

3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід;

3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-5-йод-N-метилбензамід; або їх енантіомери, або будь-які їх солі.

13. Фармацевтична композиція, яка включає як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-6 як одиночний енантіомер, рацемат або їх суміш у формі вільної основи, або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, як варіант, разом з розріджувачами, ексципієнтами або інертними носіями.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 як одиночного енантіомера, рацемату або їх суміші у формі вільної основи, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату у виготовленні медикаменту, призначеного для профілактики або лікування респіраторних, серцево-судинних,

неврологічних, болісних, онкологічних, запальних і/або шлунково-кишкових розладів.

15. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що медикамент, який виготовляють, призначений для профілактики або лікування астми, алергічного риніту, легеневих хвороб, кашлю, застуди, запалення, хронічної обструктивної легеневої хвороби, реактивності дихальних шляхів, уртикарії, гіпертонії, ревматоїдного артриту, набряку, ангіогенезу, болю, мігрені, гіпертонічного головного болю, психозів, депресії, тривожності, хвороби Альцгеймера, шизофренії, хвороби Хантингтона, надмоторності міхура, нетримання сечі, розладів вживання їжі, маніакальної депресії, залежностей, розладу руху, розладу розпізнавання, ожиріння, стресових розладів, розладу сечовипускання, маній, гіпоманії і агресії, біполярного розладу, раку, карциноми, шлунково-кишкової гіпермоторності, гастричної астми, хвороби Крона, розладів випорожнення шлунка, виразкового коліту, синдрому подразнення кишечника, запальної кишкової хвороби, блювання, розладів гастромоторності або гастро-стравохідного рефлюксу.

17. Застосування за п. 15, яке **відрізняється** тим, що медикамент, який виготовляють, призначений для профілактики або лікування запальної кишкової хвороби.

18. Застосування за п. 15, яке **відрізняється** тим, що медикамент, який виготовляють, призначений для профілактики або лікування нетримання сечі.

19. Спосіб профілактики або лікування респіраторних, серцево-судинних, неврологічних, болісних, онкологічних і/або шлунково-кишкових розладів, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-6 як одиночного енантіомера, рацемату або їх суміші у формі вільної основи, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що включає профілактику або лікування шлунково-кишкової гіпермоторності, гастричної астми, хвороби Крона, розладів випорожнення шлунка, виразкового коліту, синдрому подразнення кишечника, запальної кишкової хвороби, блювання, розладів гастромоторності або гастро-стравохідного рефлюксу.

21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що включає профілактику або лікування синдрому подразнення кишечника.

22. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що включає профілактику або лікування запальної кишкової хвороби.

23. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що включає профілактику або лікування нетримання сечі.

Винахід стосується нових сполук формули I, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, і використання зазначених сполук у

терапії. Крім того, винахід стосується способів приготування сполук формули I і нових інтермедіатів, що використовуються при їх

приготуванні.

Нейрокініни, відомі також як тахікініни, включають клас пептидних нейротрансмітерів, які знаходяться у периферійній і центральній нервових системах. Трьома головними тахікінінами є субстанція Р (SP), нейрокінін А (НКА) і нейрокінін В (НКВ). Для цих трьох головних тахікінінів відомі щонайменше три типи рецепторів. Згідно з їх відносною селективністю до агоністів SP, НКА і НКВ, ці рецептори класифікують як рецептори нейрокініну 1 (NK₁), нейрокініну 2 (NK₂) і нейрокініну 3 (NK₃).

Існує потреба в перорально активному подвійному антагоністі рецептора NK₁/NK₂, здатному проходити через крово-мозковий бар'єр, для лікування, наприклад, респіраторних, серцево-судинних, неврологічних, болісних, онкологічних, запальних і/або шлунково-кишкових розладів. Для підвищення терапевтичного індексу такої терапії бажано отримати сполуку з мінімальною токсичністю і селективністю до зазначених рецепторів НК. Крім того, вважається необхідним, щоб зазначений медикамент мав сприятливі фармакокінетичні і метаболічні якості і, отже, поліпшений терапевтичний і безпечний профіль, наприклад, знижену здатність інгібувати ензим

Відомо, що виникають серйозні проблеми, пов'язані з токсичністю, якщо рівні плазми, створені однією терапією, змінюються в результаті одночасного введення інших ліків. Таке явище називають взаємодією ліків, яке може трапитись, якщо метаболізм одних ліків, викликаний одночасним введенням іншої речовини, може інгібувати ензим печінки CYP (цитохром P450) 3A4, що є найбільш важливим ензимом у печінці людини, оскільки більшість окислених речовин біотрансформуються саме цим ензимом. Тому є небажаним застосовувати терапію, яка суттєво інгібує цей ензим. Було виявлено, що будь-які відомі антагоністи рецептора НК до певної міри інгібують ензим CYP3A4 і тому застосування таких сполук у терапії створює певний ризик. Отже, існує потреба у нових антагоністах рецепторів NK₁/NK₂ подвійної дії з поліпшеними фармакокінетичними якостями. Винахід стосується сполук з низьким рівнем інгібування ензиму CYP3A4 і з порівняно високими значеннями IC₅₀, отриманими у дослідженнях інгібування CYP3A4. Метод визначення інгібування описаний у Varipo et al;

У EP 0625509, EP 0630887, WO 95/05377, WO 95/12577, WO 95/15961, WO 96/24582, WO 00/02859, WO 00/20003, WO 00/20389, WO 00/25766, WO 00/34243, WO 02/51807 і WO 03/037889 описані похідні піперидинбутиламиду, які є антагоністами тахікініну.

У "4-Amino-2-(aryl)-butylbenzamides and Their Conformationally Constrained Analogues. Potent Antagonists of the Human Neurokinin-2 (NK₂) Receptor", Roderick MacKenzie. A., et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, In Press, online з 15/05/2003, описано сполуку N-[2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід, яка має функціональні якості антагоніста рецептора NK₂.

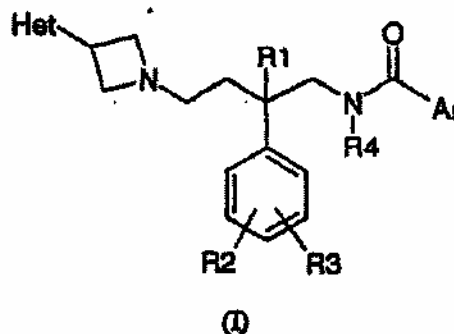
У WO 96/05193, WO 97/27185 і EP 0962457

описано похідні ацетидиніалкіллактаму, активні як антагоністи тахікініну.

У EP 0790248 описано ацетидиніалкілазапіперидони і ацетидиніалкілоксапіперидони, які є WO 99/01451 і WO 97/25322 описано похідні ацетидиніалкілпіперидину, заявлені як антагоністи тахікініну.

EP 0791592 описано ацетидиніалкілглутаріміди з антагоністичними до Об'єктом винаходу є нові антагоністи тахікініну, які можуть бути використані у терапії. Ще одним об'єктом винаходу є нові сполуки, які здатні проходити через крово-мозковий бар'єр і мають поліпшені фармакокінетичні і метаболічні якості і/або поліпшену селективність до рецепторів NK₁/NK₂.

Винахід стосується сполуки загальної формули (I)



де

Het є, як варіант, заміщеним 4-, 5-, 6- або 7-членним гетероциклічним кільцем з щонайменше одним атомом нітрогену;

R1 - гідроген, гідрокси, C₁-C₄алкіл, C₃-C₄циклоалкіл, C₁-C₄алкеніл або C₂-C₄алкініл;

R2 і R3 кожна незалежно вибрана з гідрогену, C₁-C₄ алкілу, C₃-C₄циклоалкілу, C₁-C₄алкенілу, C₂-C₄алкінілу, C₁-C₄ алкокси, галогену і ціано, за умови, що R2 і R3 не є обидві гідрогеном;

R4 - C₁-C₄ алкіл, C₃-C₄ циклоалкіл, C₁-C₄ алкеніл або C₁-C₄ алкініл;

Ar є, як варіант, заміщеною ароматичною кільцевою системою, вибраною з піридинілу; 1-нафтилу; 5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтилу; хінолінілу; 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілу; 1,3-бензодіоксолілу; 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу; 5,6,7,8-тетрагідрохінолінілу; 5,6,7,8-тетрагідрохіназолін-4-ілу; 1-бензо[b]тіофен-7-ілу; 1-бензо[b]тіофен-4-ілу; 1-бензо[b]тіофен-3-ілу; ізохінолінілу; хіназолінілу; і індан-4-ілу; або Ar є заміщеним фенілом або його енантіомером, або будь-якою його сіллю.

В одному з втілень винаходу гетероциклічне кільце Het має зв'язок з рештою молекули на одному з атомів нітрогену кільця. Прикладами таких гетероциклічних кілець є, як варіант, заміщений 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан; як варіант, заміщений піперидин, як варіант, заміщений азепан; як варіант, заміщений піролідин; як варіант, заміщений морфолін; як варіант, заміщений оксазепан; як варіант, заміщений тіоморфолін; як варіант, заміщений тіазепан; і, як варіант, заміщений піперазин.

В інших втіленнях винаходу Het є піперидином, як варіант, заміщеним гідрокси, гідроксиалкілом, оксо, метилтіо, метилсульфінілом, метилсульфонілом, ціано, 1,3-діоксолан-2-ілом, С₁-С₄ алкокси, аміно, як варіант, моно або дизаміщеним С₁-С₄алкілом, С₃-С₄циклоалкілом, С₁-С₄алкенілом, С₂-С₄алкініл, ациламіно, як варіант, N-заміщеним С₁-С₄алкілом, С₃-С₄циклоалкілом, С₂-С₄алкенілом, С₁-С₄алкінілом, (С₁-С₄алкілсульфроніл)аміно, як варіант, N-заміщеним С₁-С₄алкілом, С₃-С₄циклоалкілом, С₁-С₄алкенілом, С₁-С₄алкінілом, одним або двома атомами флуору або дизаміщеним С₁-С₄алкілом і гідрокси; піролідином, як варіант, заміщеним у трьох позиціях флуором, гідрокси або оксо; морфоліном або тіоморфоліном, як варіант, заміщеним на атомі сульфору одним або двома оксигенами; або піперазином, як варіант, заміщеним на 4-атомі нітрогену С₁-С₄алкілом.

Аг, як варіант, може бути заміщена на одному або більше атомах карбону однією або більше групами, незалежно вибраними з ціано, галогену, С₁-С₄алкілу, С₃-С₄циклоалкілу, С₂-С₄алкенілу, С₂-С₄алкінілу, С₁-С₄алкокси, нітро, трифлуорметокси, дифлуорметокси, трифлуорметилу, С₁-С₄алкілсульфінілу, С₁-С₄алкілсульфонілу, С₁-С₄алкілтіо, трифлуорметилсульфонілокси, С₁-С₄алкілсульфонілу або С₁-С₄ацилу.

В одному з втілень винаходу Аг є фенілом, заміщеним однією або більше групами, незалежно вибраними з ціано, галогену, С₁-С₄алкілу, С₃-С₄циклоалкілу, С₂-С₄алкенілу, С₂-С₄алкінілу, С₁-С₄алкокси, нітро, трифлуорметокси, дифлуорметокси, С₁-С₄алкілсульфінілу, С₁-С₄алкілсульфонілу, С₁-С₄алкілтіо, трифлуорметилсульфонілокси, С₁-С₄алкілсульфонілу або С₁-С₄ацилу.

В одному з втілень винаходу Аг є фенілом, заміщеним у 3-й і 5-й позиціях групами, незалежно вибраними з галогену, С₁-С₄алкілу, С₁-С₄алкокси, ціано і нітро. Як варіант, Аг може бути додатково заміщена у 2-й і/або 4-й позиціях групою, незалежно вибраною з галогену, С₁-С₄алкілу і С₁-С₄алкокси.

В одному з втілень винаходу R1 є гідрогеном.:

В одному з втілень винаходу, R2 і R3 є обидві хлором або одна є флуором, а інша гідрогеном. В іншому втіленні винаходу, R2 і R3 є обидві хлором і приєднані у 3-й і 4-й позиціях фенільного кільця, або R2 є флуором, приєднаним у 4-й позиції, а R3 є гідрогеном.

В одному з втілень винаходу R4 є метилом.

В одному з втілень винаходу сполука формули I є S-енантіомером або рацематом. В іншому втіленні сполука формули I є S-енантіомером.

В іншому аспекті винахід стосується сполук формули I, в яких

Het - тіоморфолін, морфолін або оксидотіоморфолін;

R1 - H;

R2 - флуор, а R3 - гідроген, причому флуор знаходиться, бажано, у пара-позиції;

Аг - 3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил; і

R4 визначена вище.

У ще одному втіленні винахід включає такі сполуки:

3,5-дихлор-N-(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід;

3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід;

N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-3,5-дифлуор-N-метилбензамід;

N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

5-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-бензотіофен-7-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

2-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилхінолін-4-карбоксамід;

3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

7-хлор-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбоксамід;

N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-2-метокси-N-метилхінолін-4-карбоксамід;

3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5-(трифлуорметил)бензамід;

3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

N-[4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

3-ціано-N-4(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[2-{4-ціанофеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дифлуорфеніл)-4-[3-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1,4-оксазепан-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метилбензамід;

3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-5-йодо-N-метилбензамід;

3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

6-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метиліндан-4-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-карбоксамід;

3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метилбензамід;

N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-оксидотіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-оксопіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-оксопіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-2-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтамід;

N-[(2S)-4-[3-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)ацетидин-1-іл]-2-[3,4-дихлорфеніл)бутил]-3-ціано-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-4-[3-(4-ціанопіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутил]-N-метил-1-нафтамід;

або їх енантіомери, або будь-які солі.

Винахід стосується використання сполук формули I₁ визначених вище, і їх солей. Солями, придатними для використання у фармацевтичних композиціях є фармацевтично прийнятні соли, хоча у виготовленні сполук формули I можуть бути використані і інші солі.

Сполуки винаходу можуть утворювати солі з різними неорганічними і органічними кислотами, і винахід включає такі солі.

Приклади таких кислотоадитивних кислот є ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклогексилсульфамат, етансульфонат, фумарат, глютамат, гліколат, гемісульфат, 2-гідроксиетилсульфонат, гепаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідроксималеат, лактати, малат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нітрат, оксалат, пальмоат, персульфат, феніласетат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, хінат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфанілат, сульфат, тартрат, тозилат (р-толуолсульфонат) і ундеканоат. Бажаними є нетоксичні фізіологічно прийнятні солі, хоча фармацевтично прийнятні солі можна приготувати з відповідних кислот відомими методами. Фармацевтично неприйнятні солі можна використовувати як інтермедіати і такі солі також включені у винахід.

Кислотоадитивні солі можуть мати форму

полімерних солей, наприклад, полімерних сульфонатів.

Солі можна утворювати звичайними методами, наприклад, реакцією продукту у формі вільної основи з одним або більше еквівалентами відповідної кислоти у розчині або середовищі, в якому ця сіль є нерозчинною, наприклад, у воді, яку видаляють у вакуумі або виморожуванням або іонообміном аніонами даної солі з іншим аніоном на придатній іонообмінній смолі.

Сполуки формули I мають один або більше хіральних центрів, і винахід включає всі оптичні ізомери, енантіомери і діастереомери. Сполуки формули (I) можуть існувати у формі одиночних стереоізомерів, тобто одиночних енантіомерів (R- або S-енантіомерів) і/або діастереомерів. Сполуки формули (I) можуть мати форму рацемічної суміші, тобто еквімолярної суміші енантіомерів.

Винахід також включає будь-які і всі таутомерні форми сполук формули I.

Деякі сполуки можуть існувати як суміш конформаційних ізомерів. Сполуки винаходу включають як суміші, так і індивідуальні конформаційні ізомери.

Далі наведено визначення термінів, використаних в описі і Формулі винаходу.

Якщо у даному описі якась з груп характеризується як "визначена раніше" або "раніше визначена", це означає, що зазначена група включає перше визначення і ширші визначення, а також кожне і всі бажані визначення.

Якщо не визначено інше, термін "алкіл" включає лінійні і розгалужені ланцюгові алкільні групи, наприклад, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил або t-бутил. Один або більше атомів гідрогену алкільної групи можуть бути заміщені атомом флуору, як, наприклад, у дифлуорметилі або трифлуорметилі.

C₃-С₄циклоалкіл є циклічним алкілом, наприклад, циклопропілом або циклобутилом. Циклоалкіл може бути ненасиченим. Один або більше атомів гідрогену циклоалкільної групи можуть бути заміщені атомом флуору.

C₂-С₄алкеніл є лінійною або розгалуженою алкенільною групою, наприклад, вінілом. Один або більше атомів гідрогену алкенільної групи можуть бути заміщені атомом флуору.

C₂-С₄алкініл є лінійною або розгалуженою алкінільною групою, наприклад, етинілом. Один або більше атомів гідрогену алкінільної групи можуть бути заміщені атомом флуору.

C₁-С₄гідроксyalкіл є гідроксyalкільною групою, яка має 1-4 атоми карбону і гідроксильну групу. Один або більше атомів гідрогену гідроксyalкільної групи можуть бути заміщені

Термін "алкокси", якщо не визначено інше, включає C₁-С₄алкоксигрупи, наприклад, метокси, етокси, n-пропокси, i-пропокси, n-бутокси, i-бутокси, s-бутокси або t-бутокси. Один або більше атомів гідрогену алкоксигрупи можуть бути заміщені атомом флуору.

Термін "алкілтіо", якщо не визначено інше, включає C₁-С₄алкілтіогрупи, наприклад, метилтіо, етилтіо, n-пропілтіо, i-пропілтіо, n-бутилтіо, i-бутилтіо, s-бутилтіо або t-бутилтіо. Один або

більше атомів гідрогену алкілтіогрупи можуть бути заміщені атомом флуору.

Якщо не визначено інше, термін "галоген" включає хлор, бром, флуор і йод.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкілсульфоніл" включає C₁-С₄алкілсульфонільні групи, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, n-пропілсульфоніл, i-пропілсульфоніл, n-бутилсульфоніл, i-бутилсульфоніл, s-бутилсульфоніл або t-бутилсульфоніл.

Якщо не визначено інше, термін "алкілсульфініл" включає C₁-С₄алкілсульфінільні групи, наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл, n-пропілсульфініл, i-пропілсульфініл, n-бутилсульфініл, i-бутилсульфініл, s-бутилсульфініл або t-бутилсульфініл.

Якщо не визначено інше, термін "ацил" включає C₁-С₄ацильні групи, наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, бутірил і ізобутірил.

Термін "вільна основа" означає сполуку у нейтральній формі, тобто не сіль цієї сполуки.

Фармацевтичні рецептури

Згідно з одним з аспектів, винахід включає фармацевтичну рецептуру, яка включає сполуку формули I як одиночний енантіомер, рацемат або їх суміші як вільну основу, або її фармацевтично прийнятні солі, і яка призначена для профілактики і/або лікування респіраторних, серцево-судинних, неврологічних, болісних, онкологічних, запальних і/або шлунково-кишкових розладів.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна вводити пацієнту стандартними шляхами згідно з захворюванням, яке потребує лікування, наприклад, перорально, локально, парентерально, букально, через ніс, вагінально або ректально, або інгаляцією, або інсуфляцією.

Для цього сполуки згідно з винаходом можуть бути введені у рецептури, які можуть мати форму, наприклад, таблеток, гранул, капсул, водних або олійних розчинів, суспензій, емульсій, кремів, мазей, желе, носових аерозолів, супозиторіїв, тонкоподрібнених порошків або аерозолів, або розпилювачів для інгаляції, і для парентерального застосування (включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове або інфузією) стерильні водні або олійні розчини або суспензії, або стерильні емульсії.

Крім сполук винаходу, фармацевтична композиція згідно з винаходом може також містити або вводиться сумісно (одночасно або послідовно) з одним або більше фармакологічними агентами, придатних для лікування одного або більше згаданих тут хворобливих станів.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна вводити людині денними дозами від 0,01 до 25 мг/кг маси тіла (бажано, від 0,1 до 5 мг/кг маси тіла). Цю денну дозу можна вводити частковими дозами. Точна доза і спосіб введення пацієнту залежать від маси, віку і статі пацієнта і від конкретного захворювання, згідно з принципами, прийнятими у галузі.

Звичайно одиничні дозовані форми містять приблизно від 1 мг до 500 мг сполуки винаходу, наприклад, таблетка або капсула для перорального введення може містити до 250 мг

(звичайно 5-100мг) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. При введенні інгаляцією сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі денна доза становить 5-100мг, одиночною дозою, або частинами денної дози, розділеної на 2-4 частини. При введенні внутрішньовенною або внутрішньо м'язовою ін'єкцією або інфузією стерильний розчин або суспензія може містити до 10% (за масою) (звичайно 5% (за масою)) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Медичне і Фармацевтичне застосування

Винахід включає спосіб лікування або профілактики хворобливого стану, коли сприятливим є антагонізм тахікінінів, що діють на рецепторах NK₁ і NK₂, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Винахід також включає застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у приготуванні медикаменту, призначеного для використання у випадках, коли сприятливим є антагонізм тахікінінів, що діють на рецепторах NK₁

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати можуть бути використані у виготовленні медикаменту, призначеного для профілактики і/або лікування респіраторних, серцево-судинних, неврологічних, болісних, онкологічних, запальних і/або шлунково-кишкових розладів.

Прикладами таких розладів є астма, алергічний риніт, легеневі хвороби, кашель, застуда, запалення, хронічна обструктивна легенева хвороба, реактивність дихальних шляхів, головний біль, психози, депресія, тривожність, хвороба Альцгеймера, шизофренія, хвороба Хантингтона, надмоторність міхура, нетримання сечі, розлади вживання їжі, маніакальна депресія, залежність, розлад руху, розлад розпізнавання, ожиріння, стрес, розлад сечовипускання, манія, гіпоманія і агресія, біполярний розлад, рак, карцинома, фіброміалгія, несерцевий грудний біль, шлунково-кишкова гіпермоторність, гастрична астма, хвороба Крона, розлади випорожнення шлунку, виразковий коліт, синдром подразнення кишечника (IBS), запальна кишкова хвороба, блювання, розлади шлунково-кишкової моторності або гастро-стравохідний рефлюкс

Фармакологія

Трансфекція і культивування клітин для FLIPR і в аналізі на зв'язування

Клітини K1 яєчника китайського хом'яка (CHO) (від ATCC) були стабільно трансфектовані рецептором людського NK₂ (сДНК hNK₂R у pRc/CMV, Invitrogen) або рецептором людського NK₃ (hNK₃R у рсДНК 3,1/Hygro (+)/IRES/CD8, вектор Invitrogen, модифікований у AstraZeneca EST-Bio UK, Alderley Park). Клітини були трансфектовані катіонним ліпідним реагентом LIPOAFECTAMIN™ (Invitrogen) і селекцію виконували за допомогою Geneticin (G418, Invitrogen) при 1мг/мл для клітин, трансфектованих hNKaR і yugromycin (Invitrogen) при 500мкг/мл для клітин, трансфектованих hNKsR. Одиночні клітинні клони збирали за допомогою Fluorescence

Activated Cell Sorter (FACS), випробували на функціональність в аналізі FLIPR (див нижче), розповсюджували у культурі і зберігали на холоді для подальшого використання. Клітини CHO стійко трансфектували рецепторами людського NK₁ від AstraZeneca R&D, Wilmington USA. сДНК рецептора людського NK₁ (від легеневої тканини РНК-PCR) клонували у pRcCMV (Invitrogen). Трансфекцію проводили фосфатом кальцію і селекцію - 1мг/мл G418.

Клітини CHO стійко трансфектовані hNK₁R, hNK₂R і hNK₃R культивували у вологому інкубаторі під 5% CO₂ у Nut Mix F12 (HAM) з Glutamax I, 10% сироватки бичачого зародка (F3S), 1% пеніцилін/стрептоміцин (PEST) з доданням 20мкг/мл Geneticin для клітин, що експресують hNK₁R і hNK₂R, і 500мкг/мл Hygromycin для клітин, що експресують hNK₃R. Клітини вирощували у колбах T175 і пасажували при конфлюєнції 70-80% до 20-25 проходів.

Оцінювання активності вибраних випробуваних сполук на інгібування людського

Активування рецептора NK₁/NK₂/NK₃ (аналіз FLIPR)

Активність сполуки винаходу на інгібування активування рецептора NK₁/NK₂/NK₃ як опосередкованого рецептором NK₁/NK₂/NK₃ підвищення міжклітинного Ca²⁺ оцінювали за

Клітини CHO, стійко трансфектовані рецепторами людського NK₁, NK₂ або NK₃, вносили у 96-коміркові планшети з чорними стінками і прозорим дном (Costar 3904), а саме, 3,5 x 10⁴ клітин на комірку і вирощували протягом приблизно 24 год. у нормальному вирощувальному середовищі при 37°C в інкубаторі у CO₂. Перед проведенням аналізу FLIPR до клітин у кожному 96-комірковому планшеті додавали чутливий до Ca²⁺ забарвлювач Fluo-3 (TEFLABS 0116) при 4мкМ у середовищі, яку складають Nut Mix F12 (HAM) з Glutamax I, 22мМ HEPES, 2,5мМ Probenicid (Sigma P-8761) і 0,04% Pluronic F-127 (Sigma P-2443) і протягом 1 год. витримували у темряві при 37°C в інкубаторі з CO₂. Потім клітини промивали тричі в аналітичному буфері (збалансований сольовий розчин Генкса (HBSS)), який містив 20мМ HEPES, 2,5мМ Probenicid і 0,1% BSA за допомогою багатоканальної піпетки, залишаючи їх у 150мкл після останнього промивання. Були проведені автоматичні послідовні розведення випробуваної сполуки в аналітичному буфері (кінцева концентрація DMSO нижче 1%) за допомогою FLIPR (Fluometric Imaging Plate Reader) у кожній комірці і інтенсивність флуоресценції була зареєстрована (збудження на 488нм і емісія на 530нм) камерою FLIPR CCD протягом 2-хвилинного передінкубаційного періоду. За допомогою FLIPR у кожному комірці, що вже містила 200мкл аналітичного буфера (з випробуваною сполукою або носієм), вносили розчин агоніста у кількості 50мкл Субстанції Р (специфічної до NK₁), NKA (специфічного до NK₂) або Pro-7-NKB (специфічного до NK₃) (фінальна концентрація приблизно еквівалентна концентрації EC₅₀) і вели постійний моніторинг флуоресценції протягом ще

2 хвил. Реакцію виміряли як пік відносної флуоресценції після додавання агоніста і IC_{50} обчислювали на кривій залежності реакції від концентрації для кожної сполуки. Значення IC_{50} перетворювали у значення pK_B за формулою:

$K_B = IC_{50}/(1 + (\text{конц. } EC_{60} \text{ агоніста, використаного в аналізі})/EC_{50} \text{ агоніста})$

$pK_B = -\log K_B$

Визначення константи дисоціації (K_i) сполук для рецепторів людського $NK_1/NK_2/NK_3$ (аналіз на зв'язування)

Мембрани були приготовлені з клітин CHO, стійко трансфетованих рецепторами людського NK_1 , NK_2 або NK_3 згідно з наведеним далі методом.

Клітини були відділені розчином Accutase®, зібрані у PBS з 5% FBS центрифугою, промиті двічі у PBS і суспендовані до концентрації 1×10^8 клітин/мл у Tris-HCl 50mM, KCl 300mM, EDTA- N_2 10mM, pH 7,4 (4°C). Клітинні суспензії гомогенізували UltraTurrax 30 при 12000об./хвил. Гомогенати були центрифеговані при 38000 x g (4°C) і гранули суспендували у Tris-HCl 50mM, pH 7,4. Гомогенізацію повторювали і гомогенати інкубували на льоду протягом 45 хвил. Гомогенати знову центрифеговали, як було описано, і суспендували у Tris-HCl 50mM, pH 7,4. Центрифеговання повторювали тричі. Після останнього центрифеговання гранули ресуспендували у Tris-HCl 50mM і гомогензували у Dual Potter, 10 циклів, до отримання гомогенного розчину; для визначення протеїну були взяті аліквати. Мембрани алікували і заморожували при -80°C до використання. Аналіз на зв'язування радіоліганду проводили при кімнатній температурі у 96-коміркових мікротитрувальних планшетах (No-binding Surface Plates, Corning 3600) з кінцевим об'ємом аналізу 200мкл на комірку в інкубаційному буфері (50mM буфер Tris (pH 7,4, кімнатна температура) з 0,1% BSA, 40мг/л Bacitracin, повністю вільні від EDTA таблетки інгібітору протеази (20табл./л (Roche)) і 3mM $MnCl_2$). Порівняльні криві зв'язування були отримані додаванням з підвищенням додаткових кількостей випробуваної сполуки, які послідовно розчиняли у DMSO до кінцевої концентрації 1,5% в аналізі. Були додані 50мкл неміченого ZD 6021 (неселективний антагоніст NK , кінцева концентрація 10мкМ) для вимірювання неспецифічного зв'язування. Для повного зв'язування були використані 50мкл 1,5% DMSO (у кінцевій концентрації) в інкубаційному буфері. В експериментах на зв'язування на hNK_1 була використана [3H -Sar, Met(O_2)-Субстанція P] (кінцева концентрація 4нМ). В експериментах на зв'язування на hNK_2 була використана [3H -SR48968] (кінцева концентрація 3нМ) і в

у DMSO розчиняли 50мкл радіоліганду і 3мкл випробуваної сполуки, і 47мкл інкубаційного буфера змішували з 5-10мкг мембран клітин у 100мкл інкубаційного буфера і інкубували 30 хвил. при кімнатній температурі у мікроплатному

Мембрани були зібрані швидким фільтруванням на Filtermat B (Wallac), просоченому у 0,1% BSA і 0,3% поліетиленаміні

(Sigma P-3143) з використанням Micro 96 Harvester (Skatron instruments, Norway), фільтри промивали збирачем з льодяним промивним буфером (50mM Tris-HCl, pH 7,4, при 4°C, з 3mM $MnCl_2$) і сушили при 50°C 30-60 хвил. Листи сцинтилятора Meltilex були наплавлені на фільтри з використанням Microsealer (Wallac, Finland) і фільтри були перелічені у p-Liquid Scintillation Counter (1450 Microbeta, Wallac, Finland).

Значення K_i для неміченого ліганду було обчислене за рівнянням Cheng-Prusoff (Bio-chem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973): де L - концентрація радіоактивного ліганду K_d - спорідненість радіоактивного ліганду до рецептора, визначена через насичене зв'язування.

Дані підставляли у чотирипараметричне рівняння, використовуючи Excel Fit.

$K_i = IC_{50}/(1 + (L/K_d))$.

Результати

Взагалі випробувані сполуки винаходу показали статистично значущу антагоністичну активність на рецепторі NK_1 в інтервалі 7-9 для pK_B . Для рецептора NK_2 інтервал для pK_B становив 7-9. Антагоністична активність на рецепторі NK_3 була менше 7,5 для pK_B .

Взагалі випробувані сполуки винаходу показали статистично значуще інгібування CYP3A4 на низькому рівні. Значення IC_{50} перевіряли згідно з Varro et al; Drug Metab. Dispos. 29, 30-35 (2001) і вони взагалі

Отже, випробувані сполуки згідно з винаходом показали селективний і подвійний антагонізм до рецептора NK_1/NK_2 і низький рівень інгібування CYP3A4.

Біологічні оцінки

Смикання лап піщанки (Тест-модель для NK_1)

Самці монгольської піщанки (60-80г) були придбані від Charles River, Germany. Після прибуття вони були розміщені групами по 10 у приміщеннях з контрольованими вологістю і температурою і отримували їжу і воду без обмежень. Акліматизація продовжувалась 7 днів.

Кожну тварину використовували одноразово, після чого вбивали проколюванням серця або ін'єкцією смертельної дози пентобарбіталу натрію.

Піщанок анестезують ізофлураном. Внутрішньовенно, внутрішньочеревно і підшкірно вводять потенційно здатні проникати у ЦНС антагоністи рецептора NK_1 . Сполуки вводять у різні моменти часу (звичайно 30-120 хвил.) перед стимуляцією агоністом.

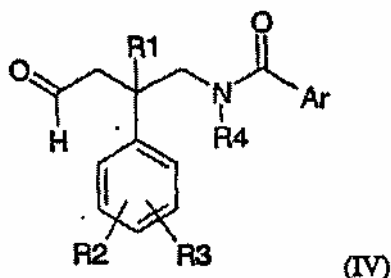
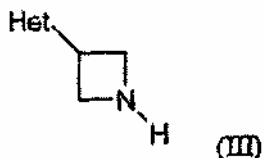
Піщанок анестезують ізофлураном і роблять невеликі надрізи на шкірі над брегмою. Шприцом Гамільтона з голкою довжиною 4мм підшкірно вводять 10пмоль ASMSP, селективного агоніста рецептора NK_1 . Ранку закривають і тварину переносять у невелику пластмасову клітку і залишають прокинутись. Клітку ставлять на пластмасову трубку з водою і через датчик тиску під'єднують комп'ютер і реєструють кількість Вихід Фекальних кульок (тест-модель для NK_2)

Дію in vivo (на NK_2) сполук формули I можна визначити вимірюванням виходу фекальних кульок у піщанки, викликаного агоністом рецептора NK_2 (див., наприклад, The Journal of

Pharmacology i Experimental Therapeutics (2001) 559-564).

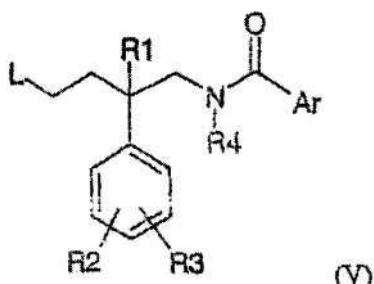
Згідно з іншим аспектом, винахід включає спосіб приготування сполуки формули (I) або її солей, який включає:

а) реакцію сполуки формули (III) з сполукою формули (IV):



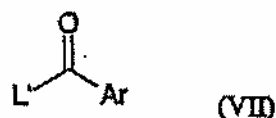
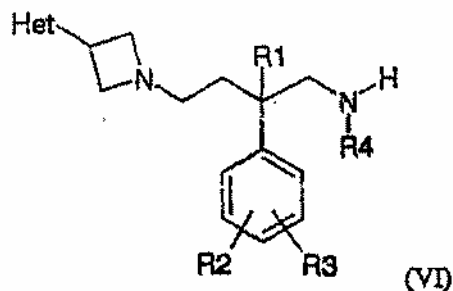
де R₁-R₄, Het і Ar є такими, що були визначені вище, в таких умовах, що відновлювальне алкілювання сполук формули (III) створює N-C-зв'язок між атомом нітрогену ацетидинової групи сполук формули (III) і атомом карбону альдегідної групи сполук формули (I); або

б) реакцію сполуки формули (III) з сполукою формули (V):



де R₁-R₄, Het і Ar є такими, що були визначені вище; а L є такою групою, що алкілювання сполук формули (III) створює N-C-зв'язок між атомом нітрогену ацетидинової групи сполук формули (III) і атомом карбону сполук формули (V), який є суміжним до групи L; або

с) реакцію сполуки формули (VI) з сполукою формули (VII):



де R₁-R₄, Het і Ar є такими, що були визначені вище; а L є відщеплюваною групою; причому будь-яка інша функціональна група, якщо необхідно, є захищеною, і:

- i) видалення будь-яких захисних груп;
- ii) як варіант, окислення будь-якого придатного для цього атома;
- iii) як варіант, утворення фармацевтично прийнятної солі.

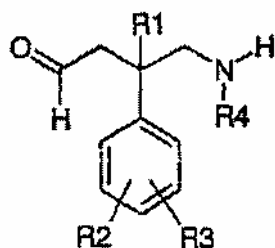
Захисні групи взагалі можуть бути будь-якими з груп, описаних у літературі, або відомих фахівцям. Вони можуть бути введені і видалені звичайними методами (див., наприклад, *Protecting Groups in Organic Chemistry*; Theodora W. Greene). Методи видалення вибирають такими, щоб це видалення створювало мінімум впливу на інші групи молекули.

Деякі необов'язкові замісники у сполуках формули (I) можуть бути введені через стандартні реакції ароматичного заміщення або створені через модифікування звичайних функціональних груп перед або негайно після описаних вище процедур. Реагенти і реакційні умови для таких процедур добре відомі фахівцям.

Сполуки формули (III) і (IV) реагують в умовах відновлювального алкілювання. Реакцію звичайно проводять при помірних температурах, наприклад, 0-100°C, у суттєво інертному розчині, наприклад, ДХМ. Типові відновлювальні агенти включають боргідриди, наприклад, ціаноборгідрид натрію.

Сполуки формул (III) і (V) реагують в умовах алкілювання. Звичайно у сполуках формули (V) L є відщеплюваною групою, наприклад, галогеном або алкілсульфоніокси. Реакцію звичайно проводять при підвищеній температурі, наприклад, 30-130°C, у суттєво інертному розчиннику, наприклад, DMP.

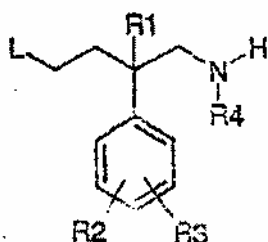
Сполуки формули (III) є відомими або можуть бути приготовлені відомими методами. Сполуки формули (IV) можна приготувати, наприклад, через реакцію сполуки формули (VII) з сполукою формули (VIII):



(VIII)

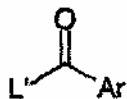
де R₁-R₄ є такими, що були визначені вище, у звичайних умовах ацилювання.

Сполуки формули (V) можна приготувати, наприклад, реакцією сполуки формули (VII) з сполукою формули (IX):



(IX)

де R₁-R₄ і L є такими, що були визначені вище, у звичайних умовах ацилювання. Сполуки формул (VI) і (VII) можуть реагувати у звичайних умовах ацилювання, причому



є кислотою або активованою кислотною похідною. Такі похідні добре відомі з літератури. Вони можуть бути утворені *in situ* з кислоти або приготовлені, ізольовані і введені у реакцію. L' є звичайно хлором і тому утворює кислотний хлорид. Звичайно реакцію ацилювання проводять у присутності ненуклеофільної основи, наприклад, N,N-діізопропілетиламіну, у суттєво інертному розчиннику, наприклад, ДХМ при помірній

Сполуки формули (VIII) і (IX) є відомими або можуть бути приготовлені відомими методами.

Деякі сполуки формул (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) і (IX) є новими і входять в об'єм винаходу.

Отже, іншим аспектом винаходу є інтермедіати:

[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламін;

[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-метиламін;

[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламін;

[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламін;

1-[1-[3-(4-флуорфеніл)-4-(метиламіно)бутил]ацетидин-3-іл] піперидин-4-ол;

[4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)бутил]-

метиламін;

{(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-3-іл]бутил}метиламін;

1-(1-[3(3S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-4-(метиламіно)бутил]ацетидин-3-іл)піперидин-4-ол;

1-[3(3S)-4-[(3-ціано-1-нафтоіл)(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]ацетидин-3-іл;

3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід;

3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід;

3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід;

3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-5-йод-N-метилбензамід;

3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

6-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метиліндан-4-карбоксамід;

3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід;

або їх енантіомери, або будь-які солі.

ПРИКЛАДИ

Слід зауважити, що сполуки винаходу найчастіше мають дуже складні спектри ЯМР завдяки існуванню конформаційних ізомерів. Вважається, що це є результатом повільного повертання навколо амідного і/або арильного зв'язка. В описі спектра ЯМР застосовані такі аббревіатури: s - синглет; d - дублет; t - триплет; qt - квартет; qn - квінтет; m - мультиплет; b - широкий; cm - комплексний мультиплет, який може Далі наведено приклади, які, не обмежуючи, ілюструють винахід.

Абревіатури:

DCC - (1,3-Дициклогексилкарбодіімід),

DIPEA - N,N-діізопропілетиламіну,

ДМФ - (N,N-диметилформамід),

TBTU - тетрафлуорборат N,N,N',N'-

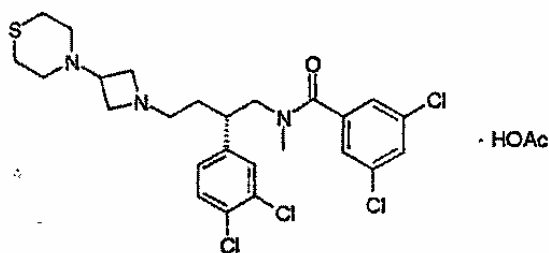
тетраметил-О-(бензотриазол-1-іл)уронію,

NMO - (4-метилморфолін-N-оксид) і

ТГФ - тетрагідрофуран.

Приклад 1

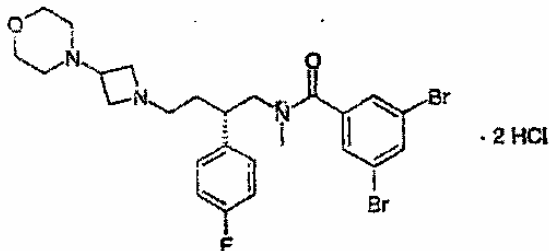
Ацетат 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензаміду



Гідрохлорид [(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метил-аміну (див. Метод 1; 89мг, 0,21ммоль) розчиняють у ДМФ (2мл) і до розчину додають 3,5-дихлорбензойну кислоту (44мг, 0,23ммоль), TBUTU (80мг, 0,25ммоль) і DIPEA (108мг, 0,84ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі 1,5 год., розбавляють водою і нейтралізують доданням NaHCO_3 . Суміш екстрагують двічі етилацетатом і об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 . Розчинник видаляють випарюванням, отримуючи 79мг сирого продукту, який очищають зворотно-фазовою хроматографією, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Вихід - 43мг (37%) зазначеної сполуки як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3CN): 1,3-1,8 (с, 3H), 2,0-4,6 (с, 23H), 6,8-7,7 (с, 5H), 8,0 (d, 1H); LCMS: m/z 560

Приклад 2

Дигідрохлорид 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метиламіду



Дигідрохлорид [(2S)-2-(флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламіну (див. Метод 4; 292мг, 0,68ммоль), 3,5-дибромбензойну кислоту (215мг, 0,77ммоль) і DIPEA (350мг, 2,71ммоль) розчиняють у ДМФ (20мл) і до розчину додають TBUTU (250мг, 0,78ммоль) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 год. і розчинник видаляють випарюванням. Залишок розбавляють етилацетатом і потім промивають тричі водним розчином NaHCO_3 . Органічні розчини об'єднують з іншим препаратом зазначеної сполуки (вільної основи), приготувавши таким же методом (68мг). Об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють випарюванням, отримуючи 344мг. Продукт очищають зворотно-фазовою хроматографією, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Зібрані фракції сушать виморожуванням і залишок розчиняють у суміші води і ацетонітрилу. Розчин підкислюють гідрохлорною кислотою (2М) і знову сушать виморожуванням. Вихід - 267мг (55%) зазначеної сполуки як сірої твердої речовини. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 1,8-2,1 (с, 2H), 2,7-4,8

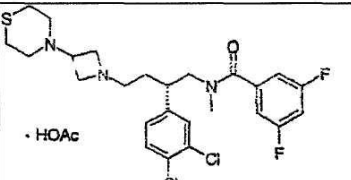
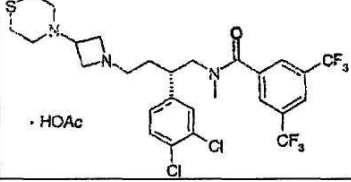
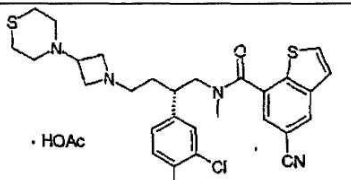
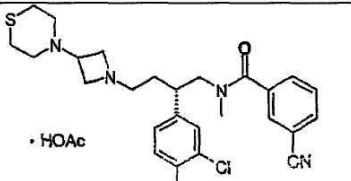
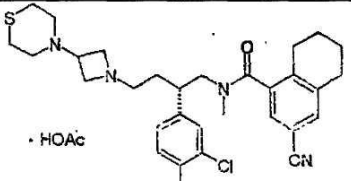
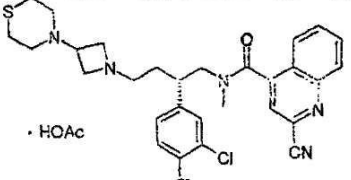
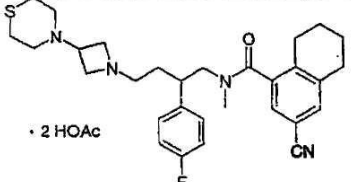
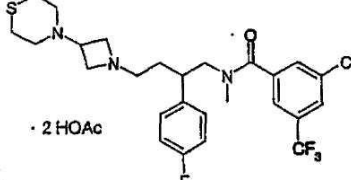
(с, 21 H), 6,9-7,8 (с, 7H); LCMS: m/z 584 ($\text{M}+1$)⁺.

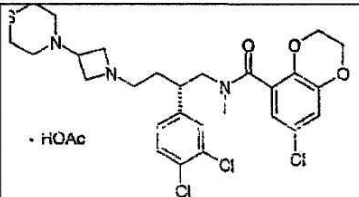
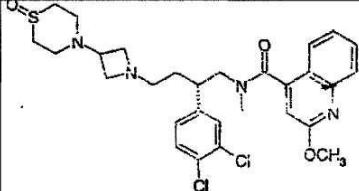
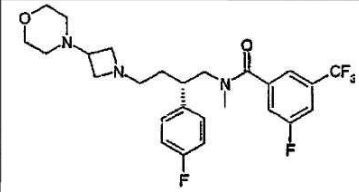
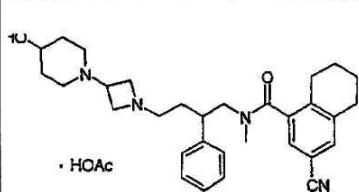
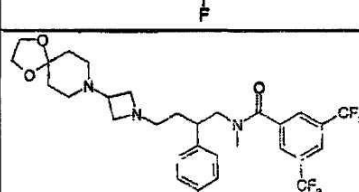
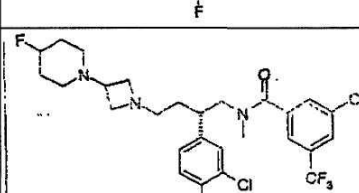
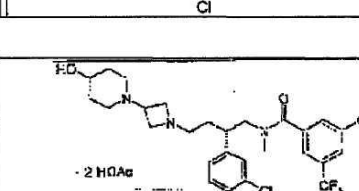
Приклади 3-18

Ці сполуки (див. табл.) синтезують, як це описано у Прикладах 1 і 2, використовуючи відповідні амінові і кислотні інтермедіати:

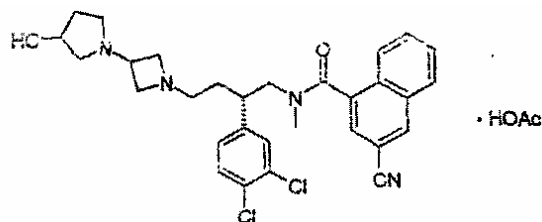
Ацетат N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-3,5-дифлуор-N-метилбензаміду (Приклад 3), ацетат N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (Приклад 4), ацетат 5-ціанол-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-бензотіофен-7-карбоксаміду (Приклад 5), ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилбензаміду (Приклад 6), ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду (Приклад 7), ацетат 2-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метилхінолін-4-карбоксаміду (Приклад 8), діацетат 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду (Приклад 9), діацетат N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-4-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (Приклад 10), ацетат 7-хлор-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбоксаміду (Приклад 11), N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидітіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-2-метокси-N-метилхінолін-4-карбоксамід (Приклад 12), 3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5-(трифлуорметил)бензамід (Приклад 13), ацетат 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду (Приклад 14), N-[4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід (Приклад 15), N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід (Приклад 16), діацетат N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (Приклад 17).

Амінові і кислотні інтермедіати, використані у прикладах, є часто комерційно доступними і описані у згаданих Методах (Мет.) або у документах: Приклад 3 (див. Мет. 1), Приклад 4 (див. Мет. 1), Приклад 5 (див. Мет. 1 і Мет. 9), Приклад 6 (див. Мет. 1), Приклад 7 (див. Мет. 1 і WO 00/34243), Приклад 8 (див. Мет. 1 і J Prakt Chem; 1902; 264), Приклад 9 (див. Мет. 3 і WO 00/34243), Приклад 10 (див. Мет. 3), Приклад 11 (див. Мет. 1 і Мет. 10), Приклад 12 (див. Мет. 2 і J Med Chem; 1992; 4893), Приклад 13 (див. Мет. 4), Приклад 14 (Мет. 5 і WO 00/34243), Приклад 15 (див. Мет. 6), Приклад 16 (див. Мет. 7) і Приклад

При-	Сполука	¹ H ЯМР	LCMS	Вихід
3	 • HOAc	(300 МГц, CD ₃ OD): 1,6-2,0 (сm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,4-4,0 (сm, 20H), 6,4-7,6 (сm, 6H);	528 (M+1) ⁺	75%
4	 • HOAc	(300 МГц, CD ₃ OD): 1,5-2,4 (сm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,4-4,0 (сm, 20H), 6,9-7,7 (сm, 5H), 8,0 (s, 1H)	628 (M+1) ⁺	52%
5	 • HOAc	(300 МГц, CD ₃ OD): 1,4-2,2 (сm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,4-4,0 (сm, 20H), 6,7-7,8 (сm, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,3 (s, 1H)	573 (M+1) ⁺	56%
6	 • HOAc	(300 МГц, CD ₃ OD): 1,4-2,4 (сm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,4-3,8 (сm, 20H), 6,9-7,6 (сm, 6H), 7,8 (d, 1H)	517 (M+1) ⁺	79%
7	 • HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-4,4 (сm, 34H), 6,7-7,4 (сm, 4H), 7,4 (d, 1H)	571 (M+1) ⁺	36%
8	 • HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-2,0 (сm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,2-4,4 (сm, 20H), 6,4-7,9 (сm, 7H), 8,2 (d, 1H)	563 (M+1) ⁺	30%
9	 • 2 HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-2,0 (сm, 6H), 2,0 (s, 6H), 2,2-4,0 (сm, 25H), 6,74-7,4 (сm, 6H)	521 (M+1) ⁺	19%
10	 • 2 HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-2,0 (сm, 2E), 2,0 (s, 6H), 2,2-3,8 (сm, 21H), 6,8-7,6 (сm, 6H), 7,8 (s, 1H)	578 (M+1) ⁺	17%

11	 • HOAc	(400 МГц, CD ₃ OD): 1,4-2,0 (cm, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,4-4,4 (cm, 25H), 6,4-7,6 (cm, 5H)	584(M+1) ⁺	11%
12	 • HOAc	-	589(M+1) ⁺	5%
13	 • HOAc	(500 МГц, CDCl ₃): 1,4-1,8 (cm, 2H), 2,2-2,6 (cm, 8H), 2,7-3,2 (cm, 5H), 3,4-3,5 (cm, 3H), 3,6-3,8 (cm, 5H), 6,8-7,4 (cm, 7H)	512 (M+1) ⁺	56%
14	 • HOAc	(400 МГц, CD ₃ OD): 1,4-4,2 (cm, 35H), 6,7-7,5 (cm, 6H)	519 (M+1) ⁺	17%
15	 • HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-1,6 (b, 1H), 1,8 (s, 53), 2,2-4,0 (cm, 21H), 6,8-7,5 (cm, 6H), 7,8 (s, 1H)	618 (M+1) ⁺	40%
16	 • HOAc	(500 МГц, CDCl ₃): 1,4-3,8 (cm, 22H), 3,6-3,8 (m, 1H), 4,6-4,8 (d, 1H), 6,7-7,6 (cm, 5H), 7,9 (s, 1H)	628 (M+1) ⁺	30%
17	 • 2 HOAc	(500 МГц, CD ₃ OD): 1,5-4,0 (cm, 25H), 6,9-7,7 (cm, 53), 8,1 (s, 1H)	626(M+1) ⁺	13%

Приклад 18
Ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(3-гідроксипіролідін-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтаміду

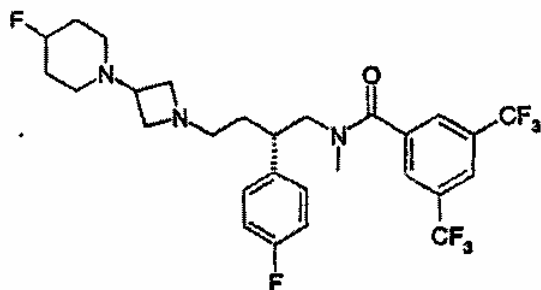


3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід (див. WO 00/02859; 38мг, 0,089ммоль) розчиняють у CH₂Cl₂

(3мл) і до розчину додають дигідрохлорид 1-ацетидин-3-ілпіролідин-3-олу (див. Метод 12; 20мг, 0,093ммоль), розчинений у декількох краплях метанолу. Додають триацетоксиборгідрид натрію (25мг, 0,118ммоль) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляють CH_2O_2 , промивають розсолон і сушать над MgSO_4 . Розчин видаляють випарюванням і залишок хроматографують на зворотно-фазовій колонці, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Вихід - 19мг (35%) зазначеної сполуки як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 0,8-4,9 (с, 25H), 6,4-7,9 (с, 7H), 7,9-8,1 (м, 1H), 8,4 (с, 1H); LCMS: m/z 551($\text{M}+1$) $^+$.

Приклад 19

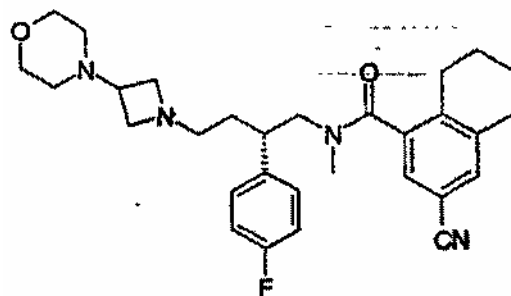
N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-фторпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід



N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід (див. Метод 20; 189мг, 0,43ммоль), дигідрохлорид 1-ацетидин-3-іл-4-фторпіперидину (див. WO 97/27185; 139мг, 0,56ммоль) і триетиламін (154мг, 1,52ммоль) розчиняють у метанолі (10мл). Додають метанольний розчин (5мл) ціаноборгідриду натрію (191мг, 3,04ммоль) і хлорид цинку (178мг, 1,30ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвил. Розчинник видаляють випарюванням і залишок розподіляють між водою і етилацетатом. Органічний розчин промивають водним NaHCO_3 (1М) і потім розсолон. Розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Продукт хроматографують на силікагелі, використовуючи градієнт метану і CH_2Cl_2 : (0% MeOE - 20% MeOH). Вихід - 120мг (48%) зазначеної сполуки у вигляді смоли. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,4-1,9 (с, 6H), 2,1-2,4 (с, 6H), 2,6-3,5 (с, 10H), 3,6-3,8 (м, 1H), 4,6-4,8 (bd, 1H), 6,3-7,5 (м, 6H), 7,8 (с, 1H);

Приклад 20

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

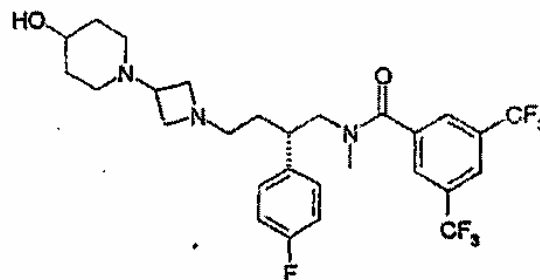


3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (див. Метод 19; 2,38г, 6,3ммоль) і дигідрохлорид 4-ацетидин-3-ілморфоліну (див. WO 00/63168; 1,49г, 6,9ммоль) змішують з CH_2Cl_2 (120мл) і DIPEA (1,63г, 12,6ммоль). Суміш перемішують до розчинення всіх компонентів. Додають триацетоксиборгідрид натрію (1,87г, 8,8ммоль) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин видаляють і залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим NaHCO_3 (водн.). Фази розділяють і водний розчин екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Залишок розбавляють невеликою кількістю ацетонітрилу і розчин витримують у морозильнику протягом ночі. Кристали збирають фільтруванням і з маточної рідини кристалізацією з ацетонітрилу одержують ще матеріал. Повний вихід - 1,43г (45%) зазначеної сполуки як білуватої твердої речовини. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 1,4-4,2 (с, 31H), 7,0-7,6 (с, 6H); LCMS: m/z 505

Матеріал є на 99,6% оптично чистим (енантіомерний надлишок), що підтверджується аналітичною хіральною ВЕРХ (Chiraipak AD, 250x4,6мм) з використанням суміші гептану, ізопропілового спирту, триетиламіну і мурашиної кислоти (70/30/0,1/0,05) як мобільної фази.

Приклад 21

N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід

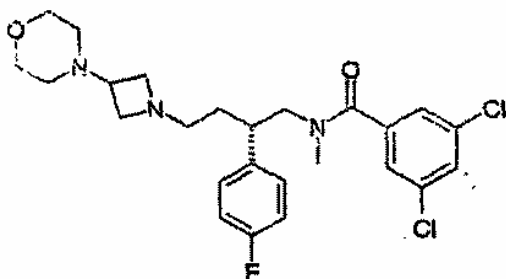


N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід (див. Метод 20; 0,40г, 0,91ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (10мл) і до розчину додають діацетат 1-ацетидин-3-ілпіперидин-4-олу (див. Метод 15, але діацетат використовують замість відповідного дигідрохлориду; 0,28г, 1,0ммоль) і DIPEA (0,76г, 5,8ммоль). Суміш перемішують декілька хвил. при кімнатній температурі і потім додають триацетоксиборгідрид натрію (0,43г, 2,0ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі

протягом ночі і розчинник видаляють випарюванням. Залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим NaHCO_3 (водн.). Фази розділяють і водний розчин екстрагують двічі етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промивають водою, сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи суміш метанолу і CH_2Cl_2 як елюент. Продукт розчиняють у суміші води і ацетонітрилу і сушать виморожуванням. Вихід - 0,32г (60%) зазначеної сполуки як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4-3,8 (см, 24H), 6,8-7,5 (см, 6H), 7,9 (s, 1H); LCMS: m/z 576 ($\text{M}+1$) $^+$.

Приклад 22

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил)-N-метилбензамід



3,5-дихлор-N-(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил-N-метилбензамід (див. Метод 21; 146мг, 0,40ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (8мл) і до розчину додають дигідрохлорид 4-ацетидин-3-ілморфолін (див. WO 00/63168; 62мг, 0,44ммоль) і DIPEA (179мг, 1,39ммоль) з 5 краплями оцтової кислоти. Суміш перемішують 25 хвил. і потім додають триацетоксисорбідрид натрію (118мг, 0,55ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарюють і залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим NaHCO_3 (водн.). Фази розділяють і водний розчин екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Залишок хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш метанолу і CH_2Cl_2 як елюент (градієнт від 0 до 20% метанолу). Вихід -124мг (63%) зазначеної сполуки у вигляді масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,4-1,8 (см, 2H), 2,2-3,8 (см, 21 H), 6,7 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 5H), 7,3 (s, 1H); LCMS: m/z 494($\text{M}+1$) $^+$.

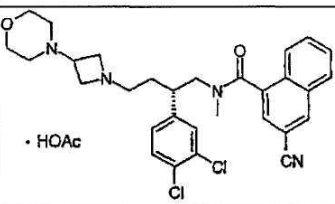
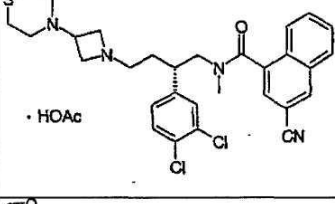
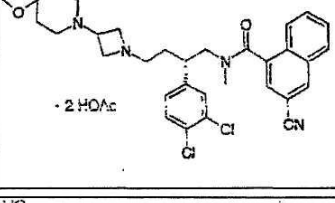
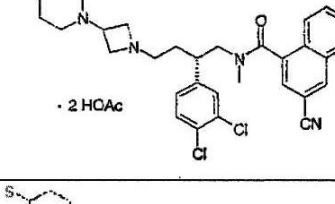
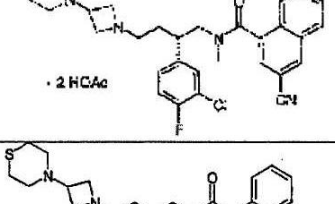
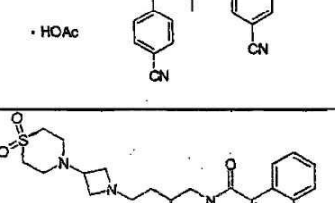
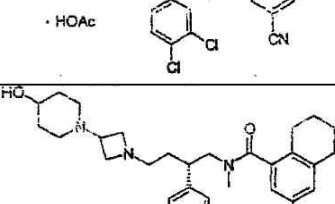
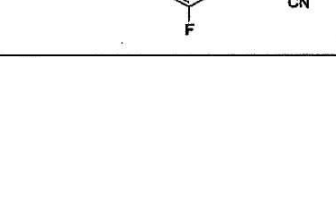
Аналітична хірально ВЕРХ (Chirobiotic V, 250 x 4,6мм) з використанням суміші метанолу, триетиламіну і оцтової кислоти (100/0,1/0,05) як мобільної фази показала оптичну чистоту матеріалу 95% (енантіомерний надлишок).

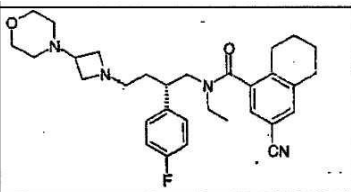
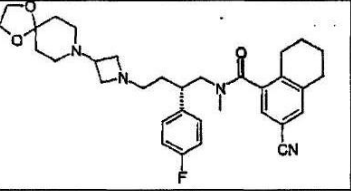
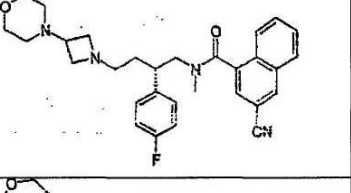
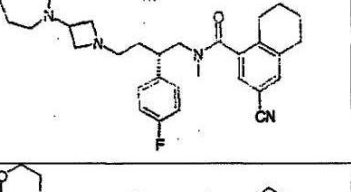
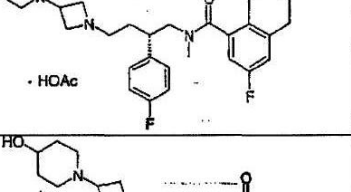
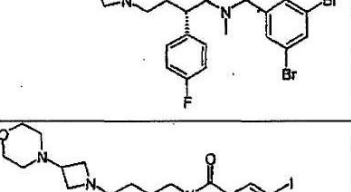
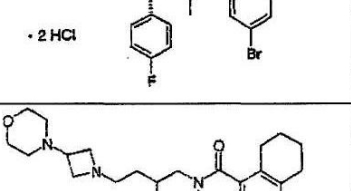
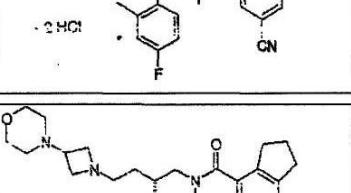
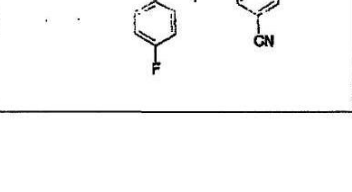
Приклади 23-39

Наведені сполуки (див. табл.) синтезують, як це описано у Прикладах 18, 19, 20, 21 і 22, використовуючи належні амінові і альдегідні інтермедіати: ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-{3,4-дихлорфеніл}-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 23), ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-

нафтамід (Приклад 24), діацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл}бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 25), діацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл}бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 26), 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 27), ацетат 3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 28), ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{3-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл}бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 29), 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-{3-(4-гідроксипіперидин-1-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (Приклад 30), 3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (Приклад 31), 3-ціано-N-[(2S)-4-{3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл}-2-(4-флуорфеніл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (Приклад 32), 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід (Приклад 33), 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-{3-(1,4-оксазепан-4-іл)ацетидин-1-іл}бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (Приклад 34), ацетат 3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (Приклад 35), 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-{3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл}бутил]-N-метилбензамід (Приклад 36), дигідрохлорид 3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-5-йод-N-метилбензаміду (Приклад 37), дигідрохлорид 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (Приклад 38), 6-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метиліндан-4-карбоксамід (Приклад 39).

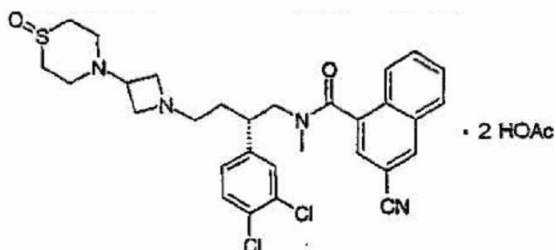
Синтез амінових і кислотних інтермедіатів, використаних у прикладах, описано у згаданих Методах (Мет.) або у документах: Приклад 23 (див. WO 00/63168 і WO 00/02859), Приклад 24 (див. WO 96/05193 і WO 00/02859), Приклад 25 (див. Мет. 13 і WO 00/02859), Приклад 26 (див. Мет. 15 і WO 00/02859), Приклад 27 (див. WO 96/05193 і Мет. 17), Приклад 28 (див. WO 96/05193 і Мет. 18), Приклад 29 (див. Мет. 14 і WO 00/02859), Приклад 30 (див. Мет. 15 і Мет. 19), Приклад 31 (див. WO 00/63168 і Мет. 22), Приклад 32 (див. Мет. 13 і Мет. 19), Приклад 33 (див. WO 00/63168 і Мет. 23), Приклад 34 (див. WO 96/05193 і Мет. 19), Приклад 35 (див. WO 00/63168 і Мет. 28), Приклад 36 (див. Мет. 15 і Мет. 24), Приклад 37 (див. WO 00/63168 і Мет. 25), Приклад 38 (див. WO 00/63168 і Мет. 26) і Приклад 39 (див. WO 00/63168 і Мет. 27).

Приклад	Сполука	¹ H ЯМР	LCMS	Вихід
23	 · HOAc	(500 МГц, CDCl ₃): 1,2-2,2 (cm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,2-5,0 (cm, 21H), 6,5-7,0 (cm, 1H), 7,2-8,0 (cm, 7H), 8,2 (d, 1H)	551 (M+1) ⁺	35%
24	 · HOAc	(400 МГц, DMSO-d ₆): 1,2-2,2 (cm, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,3-4,5 (cm, 21H), 6,4-7,3 (cm, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,5-7,8 (cm, 4H), 8,0-8,2 (m, 1H), 8,6 (d, 1H)	567 (M+1) ⁺	51%
25	 · 2 HOAc	(400 МГц, CD ₃ OD): 1,4-2,0 (cm, 3H), 1,6-1,8 (m, 4H), 1,9 (s, 6H), 2,3-4,0 (cm, 20H), 6,4-7,2 (m, 2H), 7,4-7,8 (m, 5H), 8,0-8,1 (m, 1H), 8,4 (d, 1H)	607 (M+1) ⁺	78%
26	 · 2 HOAc	(400 МГц, CD ₃ OD): 1,4-2,4 (cm, 16H), 2,5-2,9 (cm, 5H), 3,0-4,1 (cm, 9H), 6,5-7,8 (cm, 7H), 8,0-8,1 (m, 1H), 8,4 (d, 1H)	565 (M+1) ⁺	14%
27	 · 2 HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-3,5 (cm, 22H), 3,8-4,4 (cm, 1H), 6,4-8,0 (cm, 8H), 8,2 (s, 1H)	517 (M+1) ⁺	94%
28	 · HOAc	(400 МГц, CDCl ₃): 1,2-2,2 (cm, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4-4,4 (cm, 20H), 6,6-7,8 (cm, 8H), 7,9 (d, 1H), 8,2 (s, 1H)	524 (M+1) ⁺	52%
29	 · HOAc	(400 МГц, DMSO-d ₆): 1,2-1,9 (cm, 3H), 1,9 (s, 3H), 2,0-4,8 (cm, 20H), 6,4-7,8 (cm, 7H), 8,0-8,2 (m, 1H), 8,6 (d, 1H)	599(M+1) ⁺	39%
30	 · HOAc	(500 МГц, CDCl ₃): 1,5-4,1 (cm, 33H), 6,0-7,4 (m, 6H)	519 (M+1) ⁺	63%

31		(500 МГц, CDCl ₃): 0,9-4,1 (cm, 33H), 6,0-7,4 (cm, 6H)	519 (M+1) ⁺	38%
32		(400 МГц, CDCl ₃): 1,4-4,1 (cm, 35H), 6,1-7,4 (cm, 6H)	561 (M+1) ⁺	52%
33		(400 МГц, CDCl ₃): 1,2-4,4 (cm, 23H), 6,4-8,0 (cm, 9H), 8,2 (s, 1H)	501 (M+1) ⁺	61%
34		(500 МГц, CDCl ₃): 1,2-4,2 (cm, 33H); 6,0 (s) i 5,6-7,4 (cm, 6H)	519 (M+1) ⁺	41%
35		(500 МГц, DMSO-d ₆): 1,3-4,1 (cm, 34H), 5,6 (d), 6,2 (s) i 6,6-7,4 (cm, 6H)	498(M+1) ⁺	35%
36		(500 МГц, CDCl ₃): 1,5-3,8 (cm, 25H), 6,2-7,3 (cm, 6H), 7,6 (s, 1H)	598 (M+1) ⁺	10%
37		(500 МГц, CD ₃ OD): 1,8-2,2 (cm, 2H), 2,8-4,8 (cm, 21), 6,9-7,5 (cm, 6H), 8,0 (d, 1H)	631(M+1) ⁺	34%
38		(300 МГц, D ₂ O): 1,4-4,4 (cm, 34H), 5,8 (s) i 6,8-7,5 (cm, 5H)	519 (M+1) ⁺	59%
39		(400 МГц, CDCl ₃): 1,2-4,0 (cm, 29H), 6,8-7,2 (cm, 3H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,5 (d, 1H)	491(M+1) ⁺	75%

Приклад 40

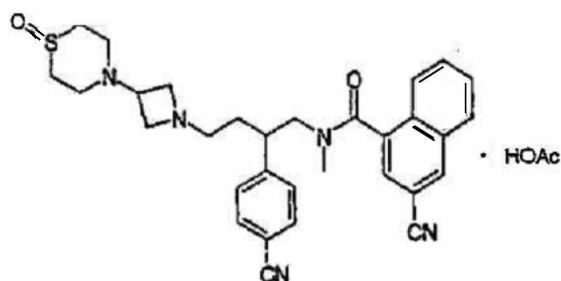
Діацетат 3-ціано-N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтаміду



Ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтаміду (див. Приклад, 24; 127мг, 0,20ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (10мл) і до розчину додають гідрогенпероксид (0,04мл, 30%-й водн. розчин, 0,35ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 3 дні і потім розбавляють водою. Розчин видаляють ліофілізацією суміші, отримуючи залишок, який очищають зворотно-фазовою хроматографією, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Вихід - 52мг (35%) зазначеної сполуки як білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 1,2-2,2 (m, 3H), 1,9 (s, 3H), 2,3-3,6 (m, 20H), 4,4 (cm, 1H), 6,4-7,6 (m, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,6-8,2 (5H), 8,6 (d, 1H); LCMS:m/z 583(M+1)⁺.

Приклад 41

Ацетат 3-ціано-N-(2-(4-ціанофеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтаміду



Ацетат 3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-(3-

тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтаміду (див. Приклад, 28; 60мг, 0,10ммоль) розчиняють у суміші ацетонітрилу (3мл) і CH₂Cl₂ (1мл) і до розчину додають каталітичну кількість FeCl₃ з охолодженням. Суміш перемішують 5 хвил. і потім додають періодну кислоту (26мг, 0,11ммоль) і перемішування продовжують протягом ночі при 0°C. Додають ще каталітичну кількість FeCl₃ і періодну кислоту (26мг, 0,11ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C 2 год. і потім гасять доданням Na₂S₂O₃. Суміш екстрагують трічі CH₂Cl₂ і органіку промивають двічі водою і сушать над Na₂SO₄. Розчин видаляють випарюванням і продукт очищають зворотно-фазовою хроматографією, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Вихід - 25мг (41%) зазначеної сполуки як білої твердої речовини. ¹H ЯМР: (400МГц, CDCl₃): 1,4-2,0 (cm, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,1-4,3 (cm, 20H), 6,4-8,0 (cm, 9H), 8,2 (s, 1H); LCMS: m/z 540 (M+1)⁺.

Приклади 42-47

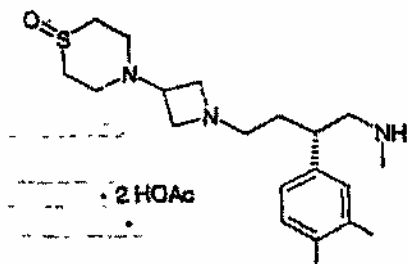
Наведені сполуки (див. табл.) синтезують, як це описано у Прикладах 40, 41, використовуючи належні тіоморфолінові інтермедіати: (див. табл.): ацетат 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метилбензаміду (Приклад 42), ацетат N-(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-оксидіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (Приклад 43), ацетат 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду (Приклад 44), ацетат 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-1-нафтаміду (Приклад 45), ацетат 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду (Приклад 46) і ацетат N-[2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(1-оксидіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (Приклад 47).

Синтез	Сполука	¹ H ЯМР	LCMS	Вихід
42		(300 МГц, CD ₃ OD): 1,6 (b, 1H), 1,8 (b, 1H), 2,0 (s, 3H), 2,2-3,8 (cm, 21H), 6,8-7,6 (cm, 6H)	576(M+1) ⁺	1%

дигідрохлориду [(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламіну як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): 1,9-2,2 (b, 2H), 2,7 (s, 3H), 3..Q-4,8 (cm, 19H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (m, 1H); LCMS:m/z 388 (M4-I) $^+$.

Метод 2

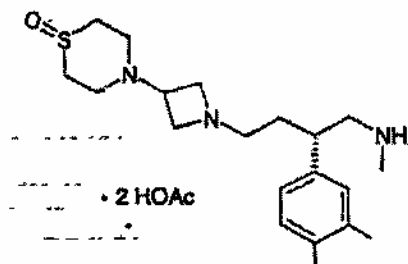
Діацетат {2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил} метиламіну



Гідрохлорид [(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метил-аміну (див. Метод 1; 270мг, 0,54ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті і до розчину додають гідрогенпероксид (0,05мл 35%-го водного розчину, 0,54ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2,5 год. і розчинник видаляють випарюванням. Залишок розчиняють в етанолі (50мл) і до розчину додають смолу MP-Carbonat (0,86г 3,18ммоль/г полімерно зв'язаної смоли). Суміш перемішують 30 хвил. і фільтрують і розчинник видаляють випарюванням. Продукт очищають зворотно-фазовою хроматографією, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Вихід - 140мг (49%) діацетату {2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метиламіну. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,6-1,8 (m, 2H), 1,9 (s, 6H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 7H), 2,7-3,0 (m, 10H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 7,0 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,2 (s, 2H); LCMS:

Метод 3

Гідрохлорид 2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламіну



(a) трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метилкарбамат

[2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (див. Метод 17b; 11,2г, 190ммоль) розчиняють у ТГФ (350мл) і до розчину додають триетиламін (8,7мл, 100ммоль). Суміш охолоджують зовнішньої льодяною ванною і додають ди-трет-бутилдикарбонат (15г, 218ммоль). Ванну видаляють і реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури і потім перемішують протягом ночі. Додають етер і суміш промивають водою. Органічний шар сушать (MgSO_4) і

розчинник видаляють випарюванням. Вихід - 16,5г (29%) трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метилкарбамату як жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4 (s, 9H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,5-2,7 (cm, 3H), 2,8-3,8 (cm, 3H), 4,8-5,0 (cm, 2H), 5,5-5,7 (m, 1H), 6,9 (t, 2H), 7,1 (b, 2H).

(b) 1-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]-1,2,3-тридеокси-2-(4-флуорфеніл)пентитол.

Трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метилкарбамат (17,0г, 57,9ммоль) розчиняють у суміші ацетону, t-бутанолу і води (190мл, 2:1:1). Додають OsO_4 (3мл, 2,5% розчин у t-бутанолі) при кімнатній температурі і після перемішування протягом 10 хвил. додають NMO (27,1г, 231ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і реакційну суміш гасять додаванням водного розчину 20% бісульфату натрію. Суміш перемішують 15 хвил. і розбавляють водою. Розчин екстрагують CH_2O_2 і органічний екстракт промивають розсоллом, сушать і концентрують на роторному випарювачі. Вихід - 19,4г (100%) сирого 1-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]-1,2,3-тридеокси-2-(4-флуорфеніл)пентитолу у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 1,3 (s, 9H), 1,4-1,8 (cm, 2H), 2,0-3,6 (cm, 11H), 6,9 (t, 2H), 7,1 (b, 2H).

(c) трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамат

1-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]-1,2,3-тридеокси-2-(4-флуорфеніл)пентитол (19,4г, 59,2ммоль) розчиняють у суміші ТГФ і вод (3:1) і до розчину додають NaIO_4 (17,7г, 82,9ммоль). Після перемішування протягом 6 год. реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт промивають розсоллом, сушать і концентрують на роторному випарювачі. Вихід - трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамат у вигляді жовтого масла. ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3): 28,4 (s), 35,1 (d), 38 (m), 47,3 (d), 54,6 (d), 79,8 (s), 115,7 (d), 129,4 (d), 137,2 (s), 155,8 (m), 160,7 (s), 163,2 (s), 200,6 (d)

(d) трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метилкарбамат

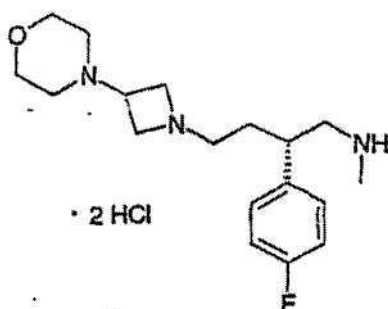
Трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамат (0,50г, 1,7ммоль) і дигідрохлорид 4-ацетидин-3-ілітіоморфоліну (0,45г, 2,0ммоль) розчиняють у метанолі (30мл). Додають метанольний розчин (15мл) ціаноборгідриду натрію (0,71г, 11,2ммоль) і хлориду цинку (0,77г, 5,6ммоль) і суміш перемішують 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють випарюванням і залишок розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO_3 і етилацетатом. Органічний розчин відділяють і розчинник випарюють. Продукт очищають зворотно-фазовою хроматографією, використовуючи суміш ацетонітрилу і 0,1М водн. ацетату амонію. Вихід - 350мг (41%) трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метилкарбамату у вигляді блідо-жовтого масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,3 (s, 9H), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,0 (s, 1H), 2,3-2,7 (m, 12H), 2,8-3,6 (m, 6H), 3,6-3,7 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 10,2-10,4 (b,

(e) гідрохлорид 2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламіну

Трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метилкарбамат (0,27г, 0,62ммоль) розчиняють у суміші HCl і діоксану (4M HCl у діоксані). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім леткі компоненти видаляють випарюванням. Вихід - 0,26г (100%) гідрохлориду 2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метиламіну як твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 1,8-2,1 (2H), 2,7 (s, 3H), 2,9-4,6 (m, 18H), 7,2 (t, 2H), 7,4 (m, 2H); LCMS: m/z 338 (M-M) $^+$.

Метод 4

Дигідрохлорид [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламіну



(a) трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метилкарбамат [(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (див. Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265-270; 1,19г, 6,16ммоль) розчиняють у ТГФ (50мл) і до розчину додають триетиламін (0,69г, 6,7ммоль). Суміш охолоджують зовнішньою льодяною ванною і додають трет-бутилдикарбонат (1,6г, 7,4ммоль). Ванну видаляють і реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури і потім перемішують 5 год. Додають етер і суміш промивають двічі водою. Органічний шар сушать (MgSO_4) і розчинник видаляють випарюванням. Вихід - 2г (100%) трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метилкарбамату як твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4 (s, 9H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,8-3,6 (cm, 6H), 4,9-5,0 (cm, 2H), 5,6-5,7 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (b, 2H).

(b) трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамат.

Трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метилкарбамат (1,8г, 6,1ммоль) розчиняють у суміші ацетону (32мл), трет-бутанолу (16мл) і води (3мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі, додаючи OsO_4 (0,64мл 2,5% у трет-бутанолі, 0,06ммоль) і 4-метилморфолін N-оксид (3,2г, 27ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 4 год. Додають насичений водний розчин бісульфіту натрію (60мл) і суміш перемішують 20 хвил., після чого розбавляють водою (100мл). Розчин екстрагують двічі CH_2Cl_2 і об'єднані органічні розчини промивають розсоллом. Розчинник видаляють випарюванням і залишок (2,4г) розчиняють у суміші ТГФ (28мл) і води (12мл) і додають періодат натрію (1,44г, 6,7ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі 4,5 год. і розбавляють водою і розсоллом. Суміш екстрагують двічі CH_2Cl_2 і

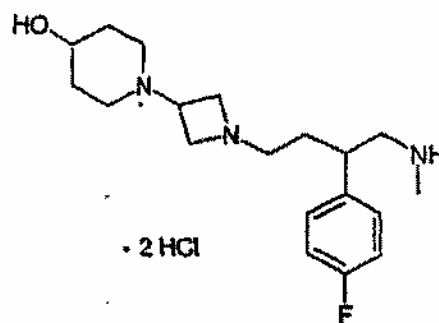
об'єднані органічні розчини сушать над MgSO_4 . Розчин видаляють випарюванням і отримують 1,58г (87%) трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамату. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,4 (s, 9H), 2,6-2,8 (m, 5H), 3,2-3,6 (cm, 3H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (b, 2H), 9,7 (s, 1H).

(c) трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метилкарбамат Трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамат (1,57г, 5,3ммоль) і 4-ацетидин-3-ілморфолін (0,83г, 5,8ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (60мл) разом з DIPEA (1,4г, 10,6ммоль). Суміш перемішують 20 хвил. і додають триацетоксиборгідрид натрію (1,6г, 7,4ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 6 год. і розчинник видаляють випарюванням. Залишок розподіляють між водним розчином NaHCO_3 і етилацетатом. Водну фазу екстрагують етилацетатом і органічний розчин сушать над MgSO_4 і потім видаляють випарюванням. Продукт хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш метанолу і CH_2Cl_2 (5%-20%-й метанол) і отримують 440мг (20%) трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метилкарбамату у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,3 (s, 9H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1-2,3 (b, 5H), 2,5-3,8 (cm, 16H), 6,9 (t, 2H), 7,0-7,1 (b, 2H);

(d) дигідрохлорид [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метиламін Трет-бутил [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метилкарбамат (0,44г, 1,04ммоль) розчиняють у насиченому розчині етилацетату у HCl. Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год. і потім видаляють випарюванням розчинник. Вихід - 450мг дигідрохлориду [(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-(3-морфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метиламіну у вигляді піни. ^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 3,0-5,0 (cm; 18H), 7,2 (t, 2H), 7,5 (t, 2H); LCMS: m/z 322 (M+1) $^+$.

Метод 5

Дигідрохлорид 1-[1-[3-(4-флуорфеніл)-4-(метиламіно)бутил]ацетидин-3-іл]піперидин-4-олу



(a) трет-бутил {2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}-метилкарбамат

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3d, але використовуючи дигідрохлорид 1-ацетидин-3-ілпіперидин-4-олу (див. Мет. 15) замість дигідрохлориду 4-ацетидин-3-ілтіоморфоліну (вихід 69%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4 (s, 9H), 1,4-3,8 (cm, 25H), 7,0 (t, 2H), 7,0-7,2 (b, 2H),

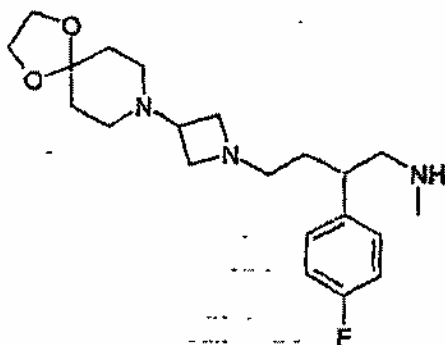
LCMS: m/z 436 ($M-1$)⁺.

(b) дигідрохлорид 1-{1-[3-(4-флуорфеніл)-4-(метиламіно)бутил]ацетидин-3-іл}-піперидин-4-олу

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3е, але використовуючи трет-бутил {2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}-метилкарбамат замість трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]-метилкарбамату (вихід 98%). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 1,8-2,2 (b, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,0-4,8 (m, 15H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H). LCMS: m/z 336 ($M+1$)⁺.

Метод 6

Трифлат [4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)-бутил]метиламіну



(a) трет-бутил[4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)-бутил]метилкарбамат

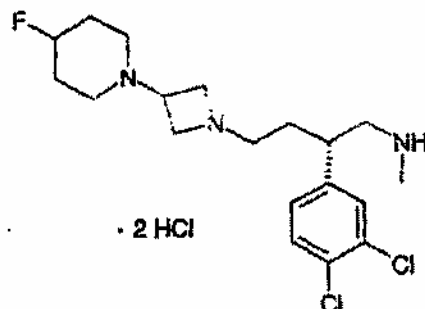
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3д, але використовуючи гідрохлорид 8-ацетидин-3-іл-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану (див. Мет. 13) замість дигідрохлориду 4-ацетидин-3-ілтіоморфоліну (вихід 70%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,4-3,6 (cm, 25H), 3,9-4,0 (m, 2H), 6,9-7,0 (t, 2H), 7,1-7,2 (b, 2H), LCMS: m/z 478

b) трифлат [4-[3-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)ацетидин-1-іл]-2-(4-флуорфеніл)-бутил]метиламіну

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3е, але використовуючи трет-бутил {2-(4-флуорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метилкарбамат трифлуороцтову кислоту замість трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метилкарбамату і HCl (вихід 100%). LCMS: m/z 378 ($M+1$)⁺.

Метод 7

Дигідрохлорид {(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метиламін



(a) трет-бутил {(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метилкарбамат

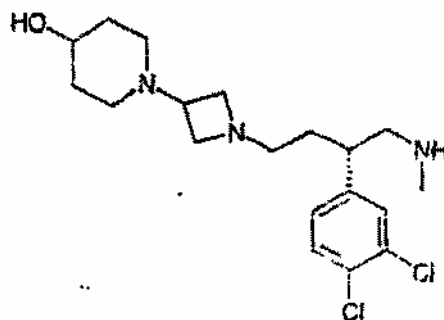
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3д, але використовуючи дигідрохлорид 1-ацетидин-3-іл-4-флуорпіперидину (див. WO 97/27185) і трет-бутил [(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамат (див. WO 95/05377) замість дигідрохлориду 4-ацетидин-3-ілтіоморфоліну і трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамату (вихід 13%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,3 (s, 9H), 1,5-3,6 (cm, 23H), 4,6-4,8 (bd, 1H), 6,9-7,1 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), LCMS: m/z 489 ($M+1$)⁺.

(b) дигідрохлорид {(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метиламіну

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3е, але використовуючи трет-бутил {(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-флуорпіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метилкарбамат замість трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метилкарбамату (вихід 100%). ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 1,9-2,4 (m, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,1-5,1 (cm, 15H), 7,4 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), LCMS: m/z 389 ($M+1$)⁺.

Метод 8

Дигідрохлорид 1-{1-[(3S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-4-(метиламіно)бутил]ацетидин-3-іл}-піперидин-4-олу



(a) трет-бутил {(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метилкарбамат

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3д, але використовуючи дигідрохлорид 1-ацетидин-3-ілпіперидин-4-олу (див. Мет. 15) і трет-бутил [(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамату (див. WO 95/05377) замість дигідрохлориду 4-ацетидин-3-ілтіоморфоліну і трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]метилкарбамату (вихід 35%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,3 (m, 2H), 1,4 (s,

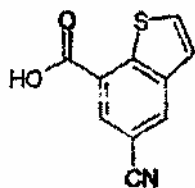
9H), 1,5-3,8 (cm, 23H), 7,0 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), LCMS: m/z 487 (M+1)⁺.

(b) дигідрохлорид 1-{1-[(3S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-4-(метиламіно)бутил]ацетидин-3-іл}піперидин-4-олу

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 3e, але використовуючи трет-бутил {(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетидин-1-іл]бутил}метилкарбамат замість трет-бутил [2-(4-флуорфеніл)-4-(3-тіоморфолін-4-ілацетидин-1-іл)бутил]метилкарбамату (вихід 100%). ¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): 1,8-2,2 (m, 6H), 2,7 (s, 3H), 3,2-4,8 (cm, 17H), 7,4 (dd, 1H), 7,6-7,7 (m, 2H), LCMS: m/z 387 (M+1)⁺.

Метод 9

5-ціано-1-бензотіофен-7-карбонова кислота



(a) етил 5-ціано-1-бензотіофен-7-карбоксилат

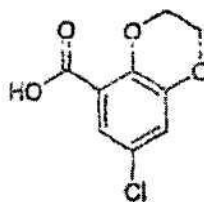
Перхлорат N-[2-ціано-3-(диметиламіно)проп-2-ен-1-іліден]-N-метилметанамініуму (див. Collect. Czech. Chem. Commun.; 32; 5; 1967; 1704; 5,84г, 23,2ммоль) і етил 2-тієнілацетат (3,95г, 23,2ммоль) змішують з хіноліном (117мл; 0°C). Додають етоксид натрію (1,97г, 27,9ммоль) і суміш перемішують при 0°C 30 хвил. і потім при кімнатній температурі ще 15 хвил. Реакційну суміш підігрівують до 75°C під нітрогеном протягом 5 год. і потім охолоджують до 0°C. Додають гідрохлорну кислоту (200мл 2М водного розчину) і суміш екстрагують тричі хлороформом. Органічний розчин промивають розсолем і сушать над Na₂SO₄. Розчин видаляють випарюванням і залишок флеш-хроматографують на силікагелі (гексан-етилацетат, 8:1). Вихід - 2,3г (43%) етил 5-ціано-1-бензотіофен-7-карбоксилату як білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,5 (t, 3H), 4,5 (qt, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,7 (d, 1H).

(b) 5-ціано-1-бензотіофен-7-карбонова кислота

Етил 5-ціано-1-бензотіофен-7-карбоксилат (5,6г, 24,3ммоль) розчиняють у ТГФ (96мл) і до розчину додають водний розчин NaOH (1,07г NaOH у 14мл води, 26,7ммоль) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і більшу частину розчину видаляють випарюванням. Залишок розчиняють у водному розчині NaOH (0,1М). Розчин промивають тричі хлороформом, підкислюють 2М HCl і екстрагують етилацетатом. Органічний розчин відділяють і розчинник випарюють. Залишок флеш-хроматографують на силікагелі (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 8:2:0,5). Вихід - 4,3г (85%) 5-ціано-1-бензотіофен-7-карбонової кислоти, як коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 7,7 (d, 1H), 8,1 (d, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 14 (b, 1H).

Метод 10

7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонова кислота



(a) 5-хлор-2,3-дигідроксибензальдегід

5-хлор-2-гідрокси-3-метоксибензальдегід (див. J. Org. Chem. 56: 1991; 5453: 20,0г, 107ммоль) суспендують у гідробромній кислоті (100мл 47% у воді). Суміш витримують під зворотним холодильником 6 год. і потім охолоджують до кімнатної температури, після чого розбавляють водою (300мл). Осад збирають фільтруванням і промивають водою. Після сушіння повітрям твердий матеріал очищають просочуванням у CH₂Cl₂ (4 x 150мл). Вихід - 6,0г (32%) 5-хлор-2,3-дигідроксибензальдегіду як твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 5,7 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,0 (s, 1H).

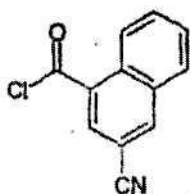
(b) 7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбальдегід 5-хлор-2,3-дигідроксибензальдегід (6,0г, 34,7ммоль) розчиняють у ДМФ (100мл) і до розчину додають 1,2-диброметан (8,0г, 42,5ммоль) і карбонат калію (10,0г, 70ммоль). Суміш перемішують при 100°C протягом 1 год., охолоджують до кімнатної температури і потім розбавляють водою (200мл). Після екстрагування двічі етилацетатом (200мл) об'єднані органічні розчини промивають розсолем і сушать над Na₂SO₄. Розчин видаляють випарюванням і твердий залишок обробляють метанолом. Після фільтрування і сушіння отримують 6,5г (94%) 7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбальдегідом. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 4,3-4,4 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 10,3 (s, 1H).

(c) 7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонова кислота

7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбальдегід (6,25г, 31,4ммоль) розчиняють в ацетоні (150мл) і розчин охолоджують до 5°C. Додають краплями розчин CrO₃ у сульфуровій кислоті (4М у 4М H₂SO₄, 12,5мл, 50ммоль) протягом 2 хвил. і суміш витримують під зворотним холодильником 30 хвил. Додають воду (150мл) і більшу частину ацетону видаляють випарюванням. Суміш екстрагують етером (150мл) і органічний розчин екстрагують розчином NaOH (0,5М, 150мл). Водний розчин підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етером (150мл). Органічний розчин промивають розсолем і сушать над Na₂SO₄. Розчин видаляють випарюванням і залишок обробляють CH₂Cl₂. Після нітрування і сушіння отримують 5,2г (77%) 7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (400МГц, ацетон-d₆): 4,3-4,4 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 11-12 (b, 1H).

Метод 11

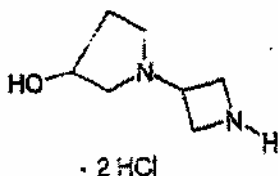
3-ціано-1-нафтоїлхлорид



3-ціано-1-нафтоїнову кислоту (див. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 2769; 1,1г, 5,6ммоль) суспендують у CH_2Cl_2 (10мл) і з перемішуванням додають оксалілхлорид. Додають краплю ДМФ і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі під нітрогеном. Розчин видаляють випарюванням і отримують 1,2г (100%) 3-ціано-1-нафтоїлхлориду як біложовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 7,7-7,8 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 8,0-8,1 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (d, 1H).

Метод 12

1-ацетидин-3-ілпіролідин-3-ол-дигідрохлорид



(a) 1-[1-(дифеніл метил)ацетидин-3-іл]піролідин-3-ол

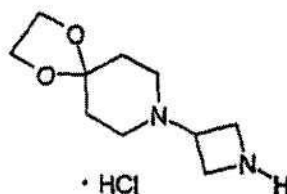
1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл метансульфонат (див. J. Org. Chem.; 56; 1991; 6729; 310мг, 0,98ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (3,5мл). Додають піролідин-3-ол (104мг, 1,2ммоль) і триетиламін (124мг, 1,2ммоль) і суміш піддають мікрохвильовому одновузловому нагріванню протягом 10 хвил. Розчинник видаляють випарюванням і залишок розчиняють в етилацетаті. Розчин промивають водою, сушать над MgSO_4 і розчинник випарюють. Вихід - 280мг (93%) 1-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]піролідин-3-олу у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 1,6-1,8 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); LCMS: m/z 309 ($\text{M}+1$)⁺.

(b) 1-ацетидин-3-ілпіролідин-3-ол

1-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]піролідин-3-ол (310мг, 0,98ммоль) розчиняють в етанолі (20мл). Додають суміш гідроксиду паладію на карбоні і паладій на активованому вугіллі і потім краплями додають концентр. HCl (0,1мл). Суміш перемішують під гідроеном (5 ат) при кімнатній температурі протягом ночі і каталізатор відфільтровують на Celite®. Розчинник видаляють випарюванням і залишок перетирають з CH_2Cl_2 . Вихід - 154мг (79%) дигідрохлориду 1-ацетидин-3-ілпіролідин-3-олу як твердої речовини. ^{13}C ЯМР (75МГц, D_2O): 48,8 (s), 65,1 (s), 67,7 (s), 70,9 (s), 76,2 (s), 85,7 (s); LCMS: m/z 143 ($\text{M}+1$)⁺.

Метод 13

Гідрохлорид 8-ацетидин-3-іл-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану



(a) 8-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан

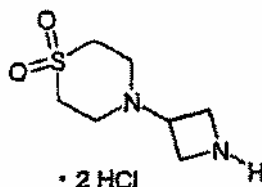
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 12а, але використовуючи 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан як вихідний матеріал замість піролідин-3-олу (вихід 72%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,6-1,8 (m, 4H), 2,3-2,3 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,0 (qn, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,9 (s, 4H), 4,4 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); LCMS: m/z 365 ($\text{M}+1$)⁺.

(b) гідрохлорид 8-ацетидин-3-іл-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану

8-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан (0,5г, 1,4ммоль) розчиняють у сухому CH_2Cl_2 під нітрогеном і до розчину додають 1-хлоретилхлорформат (0,45мл, 4,1ммоль) при 0°C. Суміш перемішують 1,5 год. і додають метанол. Розчин гріють під зворотним холодильником 20 хвил. і розчинник видаляють випарюванням. Залишок перетирають з ацетоном і осад рекристалізують з ізопропілового спирту. Вихід - 235мг (73%) гідрохлориду 8-ацетидин-3-іл-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану як твердої речовини. LCMS: m/z 199 ($\text{M}+1$)⁺.

Метод 14

Дигідрохлорид тіоморфолін 1,1-діоксид



(a) 1,1-діоксид 4-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]тіоморфоліну

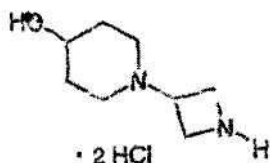
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 12а, але використовуючи 1,1-діоксид тіоморфоліну (див. J. Chem. Soc. 1949, 3433) замість піролідин-3-олу (вихід 19%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,7-2,8 (m, 4H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 4H), 3,2 (qn, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H); LCMS: m/z 357 ($\text{M}+1$)⁺.

(b) 1,1-діоксиддигідрохлорид тіоморфоліну

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 12b, але використовуючи 1,1-діоксид 4-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]тіоморфоліну замість 1-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]піролідин-3-олу (вихід 89%). ^1H ЯМР (400МГц, D_2O): 3,2-3,4 (b, 4H), 3,4-3,5 (m, 4H), 4,2 (m, 1H),

Метод 15

Дигідрохлорид 1-ацетидин-3-ілпеперидин-4-олу



(a) 1-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]піперидин-4-ол

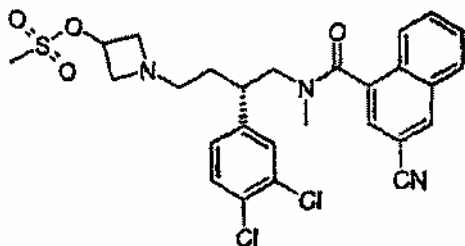
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 12a, але використовуючи піперидин-4-ол замість піролідин-3-олу (вихід 73%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,5-1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); LCMS: m/z 323 ($\text{M}+1$) $^+$.

(b) дигідрохлорид 1-ацетидин-3-ілпіперидин-4-олу

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 12b, але використовуючи 1-[1-(дифеніл метил)ацетидин-3-іл]піперидин-4-ол замість 1-[1-(дифенілметил)ацетидин-3-іл]піролідин-3-олу (вихід 89%). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,6-5,0 (cm, 13H), 9,0-9,4 (b, 1H), 9,8-10,2 (b, 1H), 12,0-12,8 (b, 1H).

Метод 16

1-[(3S)-4-[(3-ціано-1-нафтоїл)(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]цетидин-3-іл-метансульфонат



(a) 3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-гідроксиацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід
3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід (див. WO 00/02859; 1,0г, 2,3ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (10мл) і до розчину додають ацетидин-3-олгідрохлорид (0,24г, 2,2ммоль) і триетиламін (0,30мл, 2,2ммоль). Після перемішування протягом 40 хвил. додають триацетоксиборгідрид натрію (0,65г, 3,1ммоль) і розчин перемішують при кімнатній температурі 3 год. Розчинник видаляють випарюванням і залишок розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO_3 і етилацетатом. Розчинник видаляють випарюванням і залишок розчиняють у гідрохлорній кислоті (1M). Розчин промивають CH_2Cl_2 , підлужують водним NaOH (2M) і екстрагують CH_2Cl_2 . Розчинник видаляють випарюванням і отримують 0,85г (80%) 3-ціано-N-(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-гідроксиацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтаміду як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 0,8-4,4 (cm, 16H), 6,4-8,2 (cm, 8H), 8,6 (d, 1H); LCMS: m/z 482

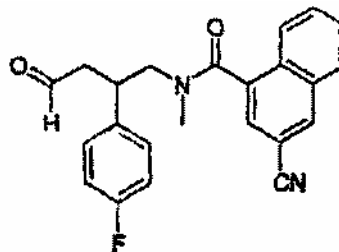
(b) 1-[(3S)-4-[(3-ціано-1-нафтоїл)(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]ацетидин-3-ілметансульфонат

3-ціано-N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-

гідроксиацетидин-1-іл)бутил]-N-метил-1-нафтамід (0,20г, 0,41ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 і до розчину додають триетиламін (0,17мл, 0,41ммоль). Суміш охолоджують до 0°C і потім обережно додають метансульфоніл-хлорид (0,03мл, 0,41ммоль). Суміш перемішують з охолодженням 30 хвил. і потім при кімнатній температурі ще 1 год. Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 і промивають гідро-хлорною кислотою (1M), насиченим NaHCO_3 і розсоллом. Органічний розчин сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Вихід - 0,21г (92%) 1-[(3S)-4-[(3-ціано-1-нафтоїл)(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]ацетидин-3-ілметансульфонату як твердої речовини. LCMS: m/z 560 ($\text{M}+1$) $^+$.

Метод 17

3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід



(a) 2-(4-флуорфеніл)-N-метилпент-4-енамід
2-(4-флуорфеніл)пент-4-еноїну кислоти (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 1893; 4,20г, 21,6ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (75мл) і до розчину додають TBUTU (7,29г, 22,7ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 15 хвил. і додають метиламін (11,9мл 2M розчину у ТГФ, 23,8ммоль) і DIPEA (11,2г, 86,5ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 год., розбавляють CH_2Cl_2 (50мл) і промивають декілька разів водою. Розчинник видаляють випарюванням і залишок флеш-хроматографують на силікагелі (гептан-етилацетат, 1:1). Вихід - 3,5г (78%) 2-(4-флуорфеніл)-N-метилпент-4-енамід у вигляді масла, яке швидко кристалізується. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,5 (qn, 1H), 2,7 (d, 3H), 2,9 (qn, 1H), 3,4 (t, 1H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 6,0-6,2 (b, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (m, 2H).

(b) [2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін
Алюмогідрид літію (0,11г, 2,9ммоль) суспендують в етері (15мл) під нітрогеном з перемішуванням. Обережно додають розчин 2-(4-флуорфеніл)-N-метилпент-4-енаміду (0,20г у 5мл етеру, 0,97ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Краплями додають воду (0,11мл) і потім розчин NaOH (0,11мл 15%-й водний розчин) і знову воду (0,33мл). Суміш перемішують 10 хвил. і фільтрують. Фільтрувальний брикет промивають етером і об'єднані розчини промивають декілька разів водою. Органічний розчин сушать над MgSO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Вихід - 0,16г (86%) [2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламіну у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,4-2,6 (m, 5H), 2,7-2,9 (m, 3H), 4,9-5,0 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (m, 2H); LCMS: (c) 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-

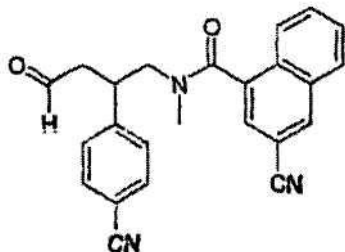
1N-метил-1-нафтамід

[2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (1,0г, 5,2ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 і перемішують при 0°C , додаючи DIPEA (1,5г, 11,4ммоль) і 3-ціано-1-нафтоїлхлорид (Метод 11; 1,1г, 5,17ммоль). Суміш короткочасно перемішують з охолодженням і потім перемішують при кімнатній температурі 2 год. Суміш промивають двічі водою, потім водним розчином KHSO_4 і розсоллом. Розчинник видаляють випарюванням і залишок флеш-хроматографують на силікагелі (метанол- CH_2Cl_2 , 5:95). Вихід - 1,55г (80%) 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-1-нафтаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,1-4,9 (см, 8H), 5,0-5,1 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 6,4-8,0 (см, 9H), 8,2 (s, 1H).

(d) 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід

3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-1-нафтамід (1,5г, 4,03ммоль) розчиняють у суміші ацетону (30мл), трет-бутанолу (15мл) і води (7,5мл) і перемішують при кімнатній температурі, додаючи OsO_4 (0,40мл 2,5% у трет-бутанолі, 0,04ммоль). Додають 4-метилморфолі-N-оксид (2,08г, 17,8ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають насичений водний розчин бісульфіт натрію (15мл) і суміш перемішують 5 хвил., після чого концентрують. Залишок розбавляють водою (100мл) і екстрагують тричі CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні розчини промивають розсоллом і розчинник видаляють випарюванням. Залишок розчиняють у суміші ТГФ (21мл) і води (7мл) і додають періодат натрію (0,95г, 4,43ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім розбавляють водою (150мл) і розсоллом (75мл). Суміш екстрагують тричі етилацетатом і об'єднані органічні розчини промивають водою і розсоллом. Розчинник видаляють випарюванням і залишок флеш-хроматографують на силікагелі (етилацетат-гептан, 7:3). Вихід - 1,43г (95%) 3-ціано-N-[2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтаміду як безбарвного масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,4-4,4 (см, 8H), 6,8-8,0 (см, 9H), 8,2 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

Метод 18
3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід



(a) {2-(4-бромфеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метиламін

3-(4-бромфеніл)-4-(метиламіно)бутан-1-ол (див. Chem. Pharm. Bull. 46, 1993, 242; 1,77г, 6,86ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (100мл) при 0°C під аргоном. Додають імідазол (1,22г, 17,9ммоль),

суміш перемішують 10 хвил. і потім додають триізопропілхлорсилан (3,16г, 16,4ммоль, з охолодженням). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 год. і промивають двічі водою (100мл) і розсоллом. Розчинник видаляють випарюванням і залишок флеш-хроматографують на силікагелі (CH_2Cl_2 - метанол - NH_4OH , 15:1:0,1). Вихід - 2,17г (75%) {2-(4-бромфеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метиламіну у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,9-1,1 (m, 21H), 1,6-1,9 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

(b) трет-бутил {2-(4-бромфеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метилкарбамат

{2-(4-бромфеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метиламін (0,95г, 2,3ммоль) і 4-диметиламінопіридин (0,34г, 2,8ммоль) розчиняють у сухому CH_2Cl_2 (10мл) під нітрогеном. Додають Вос-ангідрид (1,1г, 5,1ммоль) при 0°C і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 год. і промивають двічі розсоллом. Розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник видаляють випарюванням. Залишок флеш-хроматографують на силікагелі (гексан-етер, від 40:1 до 8:1). Вихід - 1,66 г (73%) трет-бутил {2-(4-бромфеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метилкарбамату у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,9-1,1 (m, 21H), 1,4 (s, 9H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,7 (m, 3H), 3,2-3,6 (m, 5H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H).

(c) трет-бутил {2-(4-ціанофеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метилкарбамат

Трет-бутил {2-(4-бромфеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метилкарбамат (1,16г, 2,25ммоль), трис(добензіліденацетон)дипаладій (0) (0,62г, 0,68ммоль) і три-о-толілфосфін (1,03г, 3,38ммоль) змішують з ацетонітрилом (3мл) і ДМФ (3мл) під аргоном. Додають ціанід цинку (0,16г, 1,35ммоль) і суміш перемішують при 81°C 24 год. і потім концентрують. Додають етилацетат і суспензію фільтрують через мікрофільтр. Розчинник видаляють випарюванням і залишок очищують флеш-хроматографією (гексан-етер, 10:1). Вихід - 0,43г (41%) трет-бутил {2-(4-ціанофеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метилкарбамату як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,9-1,1 (m, 21 H), 1,4 (s, 9H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,7 (m, 3H), 3,2-3,6 (m, 5H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H); MS: m/z 361 ($\text{M}+1$) $^+$.

(d) 4-{3-гідрокси-1-(метиламіно)метил}пропілбензонітрил

Трет-бутил {2-(4-ціанофеніл)-4-[(триізопропілсиліл)окси]бутил}метилкарбамат (0,37г) розчиняють у ТГФ (8мл) при 0°C . Додають гідрохлорну кислоту (8мл 6М розчину) і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі компоненти видаляють випарюванням і потім видаляють азеотропічно після додання метанолу (5х50мл). Залишок розчиняють у воді і розчин підлягає до рН 8-9 доданням Na_2CO_3 (s), після чого екстрагують тричі етилацетатом (100мл). Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Продукт

очищають флеш-хроматографією (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 9:1:0,1). Вихід - 0,10г, 60%) 4-{3-гідрокси-1-[(метиламіно)метил]пропіл}бензонітрилу як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 1,9-2,0 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,8-2,9 (m, 3H), 3,4-3,7 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); LCMS: m/z 205 ($\text{M}+1$) $^+$.

(e) 3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-1-нафтамід

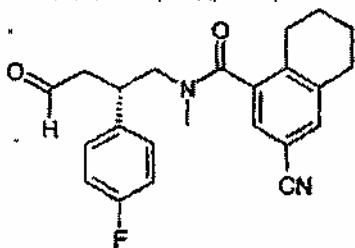
(f) 4-{3-гідрокси-1-[(метиламіно)метил]пропіл}бензонітрил (0,55г, 2,69ммоль) і DIPEA (0,77г, 5,9ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (5мл). Порціями з перемішуванням і охолодженням (зовнішня льодяна ванна) додають 3-ціано-1-нафтоїлхлорид (див. Метод 11; 0,58г, 2,69ммоль). Суміш перемішують 2 год. з охолодженням і розбавляють CH_2Cl_2 (10мл). Розчин промивають двічі водою, двічі насиченим водним KHSO_4 і розсоллом. Розчинник видаляють випарюванням і залишок флеш-хроматографують на силікагелі (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1). Вихід - 0,70г (67%) 3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-1-нафтаміду як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4-2,5 (cm, 2H), 2,6 (s, 3H), 3,1-4,6 (cm, 6H), 6,4-7,8 (cm, 8H), 7,9 (d, 1H), 8,2 (s, 1H); LCMS: m/z 384 ($\text{M}+1$) $^+$.

(g) 3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід

3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-1-нафтамід (0,70г, 1,8ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (15мл) і до розчину порціями додають періодатат натрію (287мг, 1,34ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім додають тіосульфат (1,9г, 12ммоль), розчинений у насиченому розчині NaHCO_3 (30мл). Суміш перемішують протягом 2 год., органічний розчин промивають розсоллом і сушать над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють випарюванням і залишок очищають флеш-хроматографією (етилацетат-гептан, 4:1). Вихід - 0,50г, (43%) 3-ціано-N-[2-(4-ціанофеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтаміду як білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,7 (s, 3H), 2,9-4,4 (cm, 5H), 6,4-7,8 (cm, 8H), 7,9 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,8 (s, 1H); LCMS: m/z 382($\text{M}+1$) $^+$.

Метод 19

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід



(f) 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (див. Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265-270; 300мг, 1,55ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (30мл) і до розчину додають DIPEA (440мг, 3,40ммоль) з 3-ціано-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-

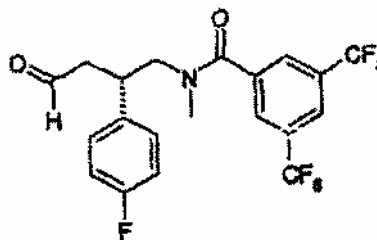
карбонілхлоридом (див. WO 00/34243; 341мг, 1,55ммоль). Суміш перемішують 2 год. при кімнатній температурі, розбавляють CH_2Cl_2 (20мл) і промивають водою, водним розчином KHSO_4 і розсоллом. Розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Залишок хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш гептану і етилацетату as елюент (7:3), і отримують 460мг (78%) 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді масла. ^1E ЯМР (400МГц, CDCl_3): 0,8-4,2 (cm, 16H), 4,8-5,1 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 6,7-7,4 (cm, 6H); LCMS: m/z 377 ($\text{M}+1$) $^+$.

(b) 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (460мг, 1,22ммоль) розчиняють у суміші ацетону (8мл), t-бутилового спирту (4мл) і води (2мл) під нітрогеном. Додають OsO_4 (2,5% у t-бутиловому спирті, 0,165мл, 0,01ммоль) разом з 4-метилморфолін-4-оксидом (630мг, 5,4ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі 5 год. і додають водний розчин NaHSO_3 (39%, 12мл). Суміш перемішують 15 хвил., розбавляють водою (50мл) і екстрагують тричі CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Залишок (570мг) розчиняють у суміші ТГФ (7мл) і води (3мл) і до розчину додають періодатат натрію (287мг, 1,34ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють водою (50мл) і розсоллом (30мл) і потім екстрагують двічі CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Вихід - 415мг (89%) 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4-4,2 (cm, 16H), 6,6-7,4 (cm, 6H), 9,7 (s, 1H); LCMS: m/z 379 ($\text{M}+1$) $^+$.

Метод 20

N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід



(a) N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід

[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265-270; 300мг, 1,55ммоль) розчиняють у ДМФ (3мл) і до розчину додають 3,5-біс(трифлуорметил)бензойну кислоту (440мг, 1,71ммоль), TBTU (548мг, 1,71ммоль) і DIPEA (803мг, 6,21ммоль). Суміш перемішують 2 год. при кімнатній температурі, розбавляють водним розчином NaHCO_3 (насичен., 25мл) і екстрагують тричі етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промивають тричі водою і сушать над Na_2SO_4 .

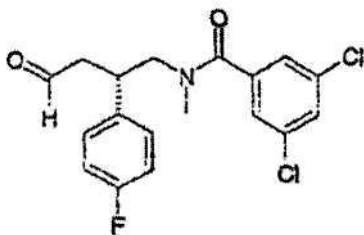
Розчинник видаляють випарюванням і залишок хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш гептану і етилацетат як елюент (4:1). Вихід - 576мг (55%) N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,2-2,4 (см, 2H), 2,7 (s, 2H), 2,9-3,9 (см, 4H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,4-5,8 (m, 1H), 6,8-7,1 (см, 3H), 7,2-7,5 (3H), 7,9 (s, 1H); LCMS: m/z 434 (M+1) $^+$.

(b) N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід

N-(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензамід (570мг, 1,32ммоль) розчиняють у суміші ацетону (10мл), t-бутилового спирту (5мл) і води (2,5мл). Додають OsO_4 (2,5% у t-бутиловому спирті, 0,190мл, 0,013ммоль) з 4-метилморфолін-4-оксидом (680мг, 5,8ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім додають насичений водний розчин NaHSO_3 (10мл). Суміш перемішують 15 хвил., розбавляють водою (50мл) і екстрагують тричі CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивають розсолем і розчинник випарюють. Залишок (643мг) розчиняють у суміші ТГФ (7мл) і води (3мл) і до розчину додають періодат натрію (309мг, 1,45ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють водою (75мл) і розсолем (40мл) і потім екстрагують тричі етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промивають тричі водою, сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гептану і етилацетату як елюент (1:1). Вихід - 398мг (69 %) N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,6-3,9 (см, 8H), 6,8-7,6 (см, 6H), 7,9 (s, 1H), 9,8 (s, 1H); LCMS: m/z 436 (M+1) $^+$.

Метод 21

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід



(a) 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензамід

[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (див. Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265- 270; 150мг, 0,78ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (5мл) і до розчину додають DIPEA (221мг, 1,71ммоль) і 3,5-дихлорбензоїлхлорид (178мг, 0,85ммоль). Суміш перемішують 4 год. при кімнатній температурі, розбавляють CH_2Cl_2 (20мл) і промивають водою (10мл), водним KHSO_4 (1M, 10мл) і розсолем (10мл). Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють випарюванням і отримують 214мг (75%) 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-

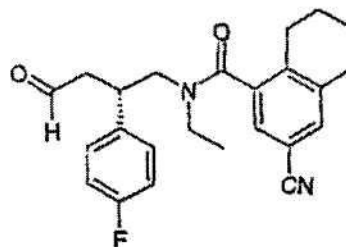
ілетилбензаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 2,2-2,4 (см, 2H), 2,6 (s, 2H), 2,9-3,9 (см, 4H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,5-5,8 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9-7,4 (см, 6H); LCMS: m/z 367 (M+1) $^+$.

(b) 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід

3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензамід (210мг, 0,57ммоль) розчиняють у суміші ацетону (4мл), t-бутилового спирту (2мл) і води (1мл). Додають OsO_4 (2,5% у t-бутиловому спирті, 0,080мл, 0,006ммоль) з 4-метилморфолін-4-оксидом (296мг, 2,52ммоль). Розчин перемішують під нітрогеном при кімнатній температурі протягом ночі і додають водний розчин NaHSO_3 (39%, 6мл). Суміш перемішують 30 хвил., розбавляють водою (25мл) і екстрагують двічі CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і потім розчинник випарюють. Залишок (256мг) розчиняють у суміші ТГФ (3мл) і води (1мл) і до розчину додають періодат натрію (135мг, 0,63ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють водою (25мл) і екстрагують двічі CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні розчини сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Вихід - 146мг (69%) 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,6-3,9 (см, 8H), 6,4-7,4 (см, 7H), 9,8 (s, 1H); LCMS: m/z 369 (M+1) $^+$.

Метод 22

3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід



(a) (2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-еноїлхлорид

(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-еноїну кислоту (див. Tetrahedron Letters; 2002; 6617-6620; 1,2г, 6,0ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (15мл) і до розчину додають оксалілхлорид (1,1г, 9,0ммоль) і потім 1 краплю ДМФ. Суміш перемішують 2 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють випарюванням і отримують 1,2г (98%) (2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-еноїлхлориду у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,6 (q, 1H), 2,9 (q, 1H), 4,1 (t, 1H), 5,0-5,2 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 7,1 (t, 2H), 7,3 (m, 2H).

(b) (2S)-N-етил-2-(4-флуорфеніл)пент-4-енамід

Потік етиламіну спрямовують в охолоджений льодом CH_2Cl_2 (5мл) до поглинання 350мг газу. Краплями додають розчин (2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-еноїлхлорид (0,24г у 5мл CH_2Cl_2 , 1,1ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год. і потім розбавляють CH_2Cl_2 (10мл). Розчин промивають водним розчином KHSO_4 (8мл, 1M), NaOH (8мл, 1 M) і розсолем. Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і

розчинник випарюють. Вихід - 0,15 г (59%) (2S)-N-етил-2-(4-флуорфеніл)пент-4-енаміду. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,1 (t, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 3H), 5,0-5,1 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,3 (m, 2H).

(с) (2S)-N-етил-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-амін

LiAlH_4 (36мг, 0,95ммоль) додають до етеру (5мл) при 0°C під нітрогеном. Додають (2S)-N-етил-2-(4-флуорфеніл)пент-4-енамід (140мг, 0,63ммоль), розчинений в етері (2мл) і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають воду (0,04мл) і потім водний розчин NaOH (0,16мл, 1M) і суміш перемішують 30 хвил. Додають Celite®, MgSO_4 і CH_2Cl_2 додають і твердий матеріал видаляють фільтруванням. Розчинник видаляють випарюванням і отримують 0,13г (100%) (2S)-N-етил-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-аміну. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,0 (m, 3H), 2,2-2,9 (m, 5H), 3,2-3,4 (m, 2H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,6-5,7 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 4H). LCMS: m/z 208 ($M+1$) $^+$.

(d) 3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

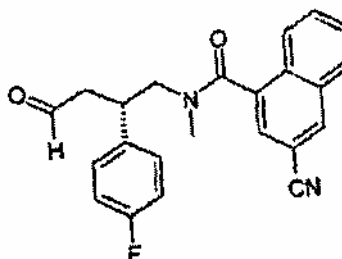
(2S)-N-етил-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-амін (0,13г, 0,63ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 і до розчину додають DIPEA (0,18г, 1,4ммоль) і потім 3-ціано-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбонілхлорид (див. WO 00/34243; 0,15г, 0,66ммоль), розчинений у CH_2Cl_2 (2мл). Суміш перемішують 2 год. при кімнатній температурі і розбавляють CH_2Cl_2 . Розчин промивають водою, водним KHSO_4 (10мл, 1M) і розсоллом. Розчинник видаляють випарюванням після сушіння. Продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метанол- CH_2Cl_2 (0% метанолу - 5% метанолу). Вихід - 0,13г (53%) 3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 0,8-1,3 (m, 3H), 1,5-4,2 (cm, 15H), 5,0 (m, 2H), 5,6-5,8 (m, 1H), 6,9-7,4 (m, 6H), LCMS: m/z 391 ($M+1$) $^+$.

(е) 3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 21b, але використовуючи 3-ціано-N-етил-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід замість 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензаміду (вихід 70%). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 0,9-4,2 (cm, 18H), 5,9 (s, <1H), 6,9-7,5 (cm, 6H), 8,0 (s, <1H), 9,7 (m, 1H). LCMS: m/z 393 ($M+1$) $^+$.

Метод 23

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід



(а) 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-1-нафтамід

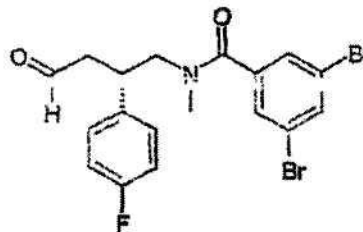
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 20a, але використовуючи 3-ціано-1-нафтоїну кислоту (див. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 2769) замість 3,5-біс(трифлуорметил)бензойної кислоти (вихід 87%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,4-4,9 (cm, 8H), 5,0-5,1 (m, 2H), 5,7-5,8 (m, 1H), 6,4 (s, <1H), 6,8-8,0 (cm, 9H), 8,2 (s, 1H).

(b) 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-1-нафтамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 20b, але використовуючи 3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-1-нафтамід замість N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (вихід 78%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,4-2,6 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,8-4,4 (cm, 4H), 6,2 (s, <1H), 6,8-7,8 (cm, 9H), 8,2 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

Метод 24

3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід



(а) 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензамід

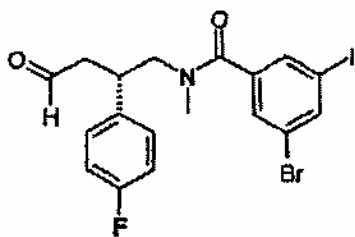
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 20a, але використовуючи 3,5-дибромбензойну кислоту замість 3,5-біс(трифлуорметил)бензойної кислоти (вихід 100%). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 2,2-3,2 (cm, 6H), 3,4 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,5-5,8 (m, 1H), 6,8-8,4 (cm, 7H).

(b) 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метилбензамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 20b, але використовуючи 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензамід замість N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (вихід 96%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 2,6-3,9 (cm, 8H), 6,8-8,2 (cm, 7H), 9,8 (s, 1H).

Метод 25

3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-5-йод-N-метилбензамід



(а) 3,5-дибром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензамід

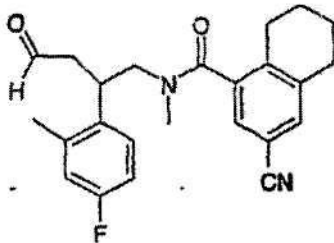
Цю сполуку синтезують згідно з Методом 21а, але використовуючи 3-бром-5-йодбензоїлхлорид (приготовлений згідно з Методом 11) замість 3,5-дихлорбензоїл-хлориду (вихід 34%). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 2,2-3,8 (см, 8H), 5,0 (m, 2H), 5,5-5,8 (m, 1H), 6,3-7,4 (см, 6H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (s, <1H).

(b) 3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-5-йод-N-метилбензамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 21b, але використовуючи 3-бром-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-5-йод-N-метилбензамід замість 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензаміду (вихід 100%). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 2,6-3,2 (см, 4H), 3,4-3,9 (см, 2H), 4,04,2 (см, 2H), 6,8-8,2 (см, 1H), 9,8 (s, 1H).

Метод 26

3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід



(а) 4-флуор-2-метилбензойна кислота

Суміш 4-флуор-2-метилбензонітрилу (19,8г, 150ммоль), KOH (24,3г, 380ммоль) і води (300мл) гріють під зворотним холодильником 2 дні. Суміш підкислюють концентрованою HCl з охолодженням. Продукт збирають фільтруванням і фільтрувальний брикет промивають водою. Твердий матеріал сушать у витяжній шафі декілька днів. Вихід - 20,8г (92%) 4-флуор-2-метилбензойної кислоти як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,5 (s, 3H), 7,0-7,2 (m,

(b) метил 4-флуор-2-метилбензоат

Суміш 4-флуор-2-метилбензоїдної кислоти (19,8г, 128ммоль) і насиченого розчину метанолу у HCl (500мл) гріють під зворотним холодильником 2 год. Розчинник видаляють випарюванням і залишок розподіляють між водним розчином NaHCO_3 і CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Вихід - 15,3г (71%) метил 4-флуор-2-метилбензоату у вигляді рожевого масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,9 (t, 1H).

(с) (4-флуор-2-метилфеніл)метанол

4-флуор-2-метилбензоат (15,3г, 91ммоль) розчиняють у ТГФ під потоком нітрогену. Суміш охолоджують до 0°C , додаючи малими порціями LiAlH_4 (4,4г, 110ммоль), і потім перемішують при кімнатній температурі 1 год. Краплями додають воду (4,4мл), водний 15%-й NaOH (4,4мл) і ще води (13,2мл), з охолодженням до 0°C . Суміш перемішують 2 год. і потім твердий матеріал відфільтровують. Розчинник видаляють випарюванням і отримують 11,5г (90%) (4-флуор-2-метилфеніл)метилбензоату у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,3 (t, 1H).

(d) 1-(хлорметил)-4-флуор-2-метилбензол

4-флуор-2-метилфеніл)метанол (11,5г, 82ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (100мл). Суміш охолоджують до 0°C і додають SOCl_2 (10,7г, 90ммоль), потім перемішують 30 хвил. при 0°C і при кімнатній температурі ще 1,5 год. Розчин і надлишок SOCl_2 видаляють випарюванням і потім додають CH_2Cl_2 . Розчин і залишки SOCl_2 випарюють. Вихід - 13,0г (100%) 1-(хлорметил)-4-флуор-2-метилбензолу у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 6,8-7,0 (m, 2H), 7,3 (m, 1H).

(е) (4-флуор-2-метилфеніл)ацетонітрил

-1-(хлорметил)-4-флуор-2-метилбензол (12,8г, 81ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (50мл) і до розчину додають суміш гідросульфату тетрабутиламонію (1,4г, 4,0ммоль), NaOH (0,32г, 8,1ммоль), воду (50мл) і водний розчин ціаніду калію (5,0г, 77ммоль). Суміш перемішують 5 хвил. і підлучують водний шар доданням краплями водного гідроксиду натрію (5М). Суміш витримують під зворотним холодильником 1 год., перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляють CH_2Cl_2 (50мл). Органічний шар промивають тричі водою і сушать над Na_2SO_4 . Розчин видаляють випарюванням і продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи CH_2Cl_2 . Вихід - 11,1г (92%) (4-флуор-2-метилфеніл)ацетонітрилу у вигляді масла ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,3 (s, 3H), 3,6 (s, 2H),

(f) 2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутаннітрил

(4-флуор-2-метилфеніл)ацетоннітрил (6,0г, 40 ммоль), розчиняють у ТГФ (25мл), додають до суспензії NaH (2,1г, 60% у мінеральному маслі, 52 ммоль) у ТГФ (25мл) під потоком нітрогену. Суміш гріють під зворотним холодильником, внаслідок чого ініціюється реакція. Реакцію продовжують без нагрівання 1 год. до припинення утворення газу (візуально). Суміш охолоджують і додають 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піран (10,9г, 52ммоль), розчинений у ТГФ (25мл). Суміш перемішують при 0°C 30 хвил. і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш впливають у водний розчин NH_4Cl і екстрагують двічі етером. Об'єднані органічні розчини сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи CH_2Cl_2 , і отримують 8,1г (72%) 2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутаннітрилу у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 1,4-2,2

(m, 8H), 2,4 (m, 3H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,840 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 6,8-7,0 (m, 2H), 7,4 (m, 1H).

(g) [2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]амін

2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутаннітрил (4,5г, 16ммоль) розчиняють в етанолі (40мл) і концентрованому NH_4OH (водн., 20мл). Нікель Raney® суспендують у воду (одна чайна ложка) і додають до суміші. Суміш почергово евакуують і продувають H_2 , потім перемішують під H_2 при кімнатній температурі до припинення поглинання газу. Каталізатор видаляють магнітом, суміш фільтрують і розчинник випарюють. Вихід - 4,1г (90%) [2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]аміну як блідосинього масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,4-2,0 (m, 8H), 2,4 (d, 3H), 3,2-3,8 (m, 6H), 4,4-4,6 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,1-

(h) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]амін (0,40г, 1,4ммоль), 3-ціан-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбонову кислоту (див. WO 00/34243; 0,32г, 1,6ммоль і DCC (0,35г, 1,7ммоль) змішують з CH_2Cl_2 (5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрують і розчинник випарюють. Продукт очищують хроматографією на силікагелі з метанолом і CH_2Cl_2 (0-2% метанолу). Вихід - 800мг (91%) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді піни. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,0-1,9 (m, 9H), 2,4 (d, 3H), 3,2-3,8 (m, 7H), 4,4-4,5 (d, 1H), 6,0-6,2 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,4 (s, 1H). LCMS: m/z 463 (N-1).

(i) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (0,60г, 1,3ммоль), Ag_2O (1,5г, 6,5ммоль) і йодометан (1,8г, 12,9ммоль) змішують з ДМФ. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів, фільтрують і розбавляють CH_2Cl_2 . Розчин промивають тричі водним розчином KCN (10мл, 5%) і тричі водою. Розчинник видаляють і залишок розчиняють у суміші (1:1) етилацетату і етеру. Розчин промивають тричі водою, сушать над MgSO_4 і розчинник випарюють. Вихід - 460мг (74%) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 1,0-4,5 (cm, 30H),

(j) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (460мг, 0,96ммоль) розчиняють у метанолі (10мл) з 4-толуолсульфоною кислотою (37мг, 0,2ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі

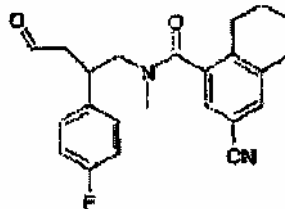
протягом ночі. Додають водний розчин NaHCO_3 з CH_2Cl_2 і органічний розчин промивають розсоллом, сушать і розчинник випарюють. Вихід - 350мг (92%) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 1,0-2,3 (cm, 6H), 2,4 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,7-4,5 (cm, 10H), 6,4-7,4 (cm, 5H).

(k) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-оксомутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід (350мг, 0,89ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (15мл) з періодинамом Дес-Мартина (410мг, 0,98ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Додають тіосульфат натрію (0,84г, 5,3ммоль), розчинений у насиченому водному розчині NaHCO_3 , і енергійно перемішують протягом 1 год. Органічний шар промивають водним NaHCO_3 і розсоллом. Розчин сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Вихід - 310мг (89%) 3-ціано-N-[2-(4-флуор-2-метилфеніл)-4-оксомутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксаміду у вигляді масла. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 1,0-4,5 (cm, 19H), 6,6-7,4 (cm, 5H), 9,8 (s, 1H). LCMS: m/z 391 (M-1).

Метод 27

3-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксомутил]-N-метиліндан-4-карбоксамід



(a) 1-(7-бром-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)етанон 5-ацетиліндан (6,3г, 39ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (150мл) і протягом 1 хвил. додають хлорид алюмінію (13,0г, 97ммоль), спостерігаючи енергійне утворення газу, який відводять трубою. Суміш перемішують при кімнатній температурі 5 хвил. і додають бром (9,0г, 56ммоль), розчинений у CH_2Cl_2 (50мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 год. і вливають у лід (200г). Колбу промивають CH_2Cl_2 (100мл). Органічний розчин промивають двічі розсоллом, сушать і розчинник випарюють. Вихід - 8,8г (93%) 1-(7-бром-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)етанону як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,1-2,2 (q, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

b) 7-броміндан-5-карбонова кислота

1-(7-бром-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)етанон (8,6г, 36ммоль) розчиняють у диметоксиетані (100мл) і до розчину додають NaClO (водн., 200мл, 1M, 200ммоль) і водний NaOH (20мл 10M, 200ммоль). Суміш гріють до 50°C протягом 1 год. і розбавляють водою (200мл). Додають піросульфат натрію (5,7г, 30ммоль), суміш промивають етером, підкислюють концентрованою HCl і екстрагують двічі етером (150мл). Органічний розчин промивають розсоллом, сушать і розчинник випарюють. Твердий залишок обробляють

холодною CH_2Cl_2 (-40°C), відфільтровують і сушать. Вихід - 7,1г (82%) 7-броміндан-5-карбонової кислоти як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): 2,0-2,2 (q, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

(с) 7-броміндан-5-карбоксамід

7-броміндан-5-карбонову кислоту (2,9г, 12ммоль) і оксалілхлорид (2,0г, 16ммоль) змішують з CH_2Cl_2 (50мл) і додають ДМФ (100мг). Через 1 год. при кімнатній температурі суміш вливають у суміш концентрованого NH_4OH (водн., 20мл) і етанолу (100мл). Леткі компоненти видаляють випарюванням і залишок розподіляють між етилацетатом (100мл) і водою (50мл). Органічний шар промивають розсолем і сушать над Na_2SO_4 . Розчин видаляють випарюванням і твердий залишок обробляють холодним CH_2Cl_2 , відфільтровують і сушать. Вихід - 2,0г (68%) 7-броміндан-5-карбоксаміду як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, $\text{CD}_3\text{CO CD}_3$): 2,0-2,2 (m, 2H), 2,8-2,9 (d, 2H), 2,9-3,0 (t, 1H), 3,0-3,1 (t, 1H), 6,5 (b, 1H), 7,4 (b, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

(d) 7-броміндан-5-карбонітрил

7-броміндан-5-карбоксамід (1,94г, 8,1ммоль) суспендують у CH_2Cl_2 (50мл) і додають POCl_3 (1,5г, 9,8ммоль). Протягом 1 хвил. додають триетиламін (3,5г, 34,6ммоль), розчинений у CH_2Cl_2 (10мл), і спостерігають екзотермічну реакцію. Суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвил. і вливають у лід (50г). Залишок матеріалу у колбі вимивають CH_2Cl_2 (50мл) і водою (25мл). Органічний шар промивають двічі розсолем, сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Твердий залишок обробляють холодним метанолом і відфільтровують. Матеріал промивають холодним метанолом і сушать. Вихід - 1,2г (66%) 7-броміндан-5-карбонітрилу як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,1-2,2 (q, 2H), 2,9-3,1 (m,

(e) 6-ціаноіндан-4-карбонова кислота

У колбі, пристосованій для високого тиску (max 12 бар), 7-броміндан-5-карбонітрил (1,18г, 5,3ммоль) змішують з ДМФ (50мл), хлоридом біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,1г, 0,14ммоль), трифенілфосфіном (0,1г, 0,38ммоль), триетиламіном (1,0г, 9,9ммоль) і водою (5мл). При перемішуванні колбу по чергово евакуюють і заповнюють монооксидом карбону. Процедуру повторюють 4 рази і потім вводять монооксид карбону до досягнення тиску 6 бар. Реакційну суміш нагрівають до 90°C протягом 60 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Вміст переносять у хімічний стакан з допомогою етеру (100мл) і води (200мл). Органічний шар відокремлюють і осад Pd видаляють декантуванням. Водний шар підкислюють конц. HCl і екстрагують тричі етером (50мл). Об'єднані органічні розчини промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють. Твердий залишок обробляють холодним CH_2Cl_2 , відфільтровують і сушать. Вихід - 0,6г (60%) 6-ціаноіндан-4-карбонової кислоти як твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,1-2,2 (q, 2H),

(f) 6-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метиліндан-4-карбоксамід

6-ціаноіндан-4-карбонову кислоту (150мг, 0,8ммоль) і оксалілхлорид (130мг, 1,0ммоль) змішують з CH_2Cl_2 (20мл) і додають ДМФ (100мг). Через 1 год. при кімнатній температурі додають [(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]метиламін (Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265-270; 200мг, 1,0ммоль) і триетиламін (200мг, 2,0ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвил., розчин випарюють і продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи гексан і етилацетат (1:1). Вихід - 180мг (62%) 6-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метиліндан-4-карбоксаміду у вигляді масла.

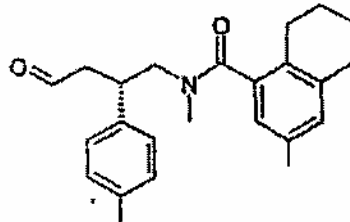
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 2,0-2,1 (m, 2H), 2,2 (t, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,8-3,4 (m, 4H), 3,7 (dd, 1H), 3,8-3,9 (dd, 1H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,4-5,8 (m, 1H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,5 (s, 1H).

(g) 5-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метиліндан-4-карбоксамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 21b, але використовуючи 6-ціано-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метиліндан-4-карбоксамід замість 3,5-дихлор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метилбензаміду (вихід 89%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,9-4,2 (cm, 14H), 5,9 (s, <1H), 6,6-8,2 (cm, 6H), 8,0 (s, <1H), 9,8 (s, 1H).

Метод 28

3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-1-карбоксамід



(a) метил 3-аміно-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилат

Метил 3-нітро-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилат (див. Zh Obshch Khim; 1948, 877-884; 1,4г, 3ммоль) з періоізомером метил 4-нітро-5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-1-кислату (1:1), розчиняють у метанолі (50мл). Розчин продувають нітрогеном і додають каталізатор Pd/C (5%) (0,19г). Суміш перемішують під H_2 при кімнатній температурі до припинення поглинання газу. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випарюють. Продукт відокремлюють від його 4-амінового періоізомеру і побічні продукти видаляють хроматографією на силікагелі, використовуючи CH_2Cl_2 і триетиламін (98:2). Вихід - 0,24г (39%) метил 3-аміно-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилату у вигляді масла. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 1,7-1,8 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,9 (ra, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,6 (d, 1H), 7,0

(b) метил 3-флуор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилат

Метил 3-аміно-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилат (0,34г, 1,7ммоль) розчиняють у водній 48%-й тетрафлуорборній кислоті (10мл) і розчин розбавляють водою (10мл). Краплями додають

нітрит натрію (0,13г, 1,9ммоль), розчинений у воді (1мл) з охолодженням зовнішньою льодоводяною ванною. Осад ізолюють фільтруванням і промивають розбавленою тетрафлуорборною кислотою. Твердий матеріал сушать в екзикаторі над P_2O_5 і отримують 0,27г блідокоричневого порошку. Частину цієї проміжної діазонієвої солі (93мг) нагрівають при 130°C до виділення газу. Після подальшого нагрівання при 130°C протягом 5 хвил. і охолодження до кімнатної температури залишок розподіляють між етером і насиченим розчином $NaHCO_3$. Водний шар екстрагують етером і об'єднані органічні розчини сушать над Na_2SO_4 . Розчин випарюють і отримують 27мг (23%) метил 3-флуор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилату у вигляді масла. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 1,8 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,9 (m, 1H), 7,4 (m, 1H).

(с) 3-флуор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбонова кислота

Суміш метил 3-флуор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксилату (37мг, 0,18ммоль), $LiOH$ (27мг, 1,1ммоль), води (2мл) і ТГФ (1мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім розподіляють між етером і водою. Водний шар екстрагують тричі етером і декілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні

розчини сушать над $MgSO_4$ і розчинник видаляють випарюванням. Вихід - 15мг (43%) 3-флуор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбонової кислоти як білої твердої речовини. 1H ЯМР (500МГц, $CD_3CO CD_3$): 1,3 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,6 (m, 1H).

(d) 3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 20а, але використовуючи 3-флуор-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбонову кислоту замість 3,5-біс(трифлуорметил)бензойної кислоти (вихід 77%). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 1,4-4,2 (cm, 16H), 4,8-5,0 (m, 2H), 5,6-5,7 (m, 1H), 6,2-3,2 (cm, 6H).

(е) 3-флуор-N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід

Цю сполуку синтезують згідно з Методом 20b, але використовуючи 5-флуор-N-[(2(3)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-карбоксамід замість N-[(2S)-2-(4-флуорфеніл)пент-4-ен-1-іл]-N-метил-3,5-біс(трифлуорметил)бензаміду (вихід 68%). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): 1,6-4,2 (cm, 16H); 6,2-7,6 (cm, 6H), 9,3 (s, 1H).