

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030800**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.09.28

(21) Номер заявки
201600440

(22) Дата подачи заявки
2014.12.04

(51) Int. Cl. *C07C 41/16* (2006.01)
C07C 41/18 (2006.01)
C07C 41/26 (2006.01)
C07C 41/32 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)
C07C 303/30 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)
C07C 45/30 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 217/58 (2006.01)
C07C 217/60 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА АГОМЕЛАТИНА

(31) 13/62198

(32) 2013.12.05

(33) FR

(43) 2016.11.30

(86) PCT/FR2014/053157

(87) WO 2015/082847 2015.06.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:
**Бриер Жан-Франсуа, Лебёф Рафаэль,
Леваше Венсан, Ардуен Кристоф,
Лекув Жан-Пьер (FR)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) EP-A1-1564202

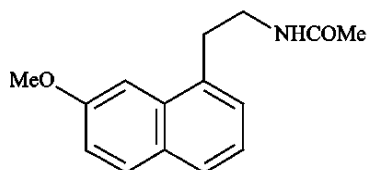
EP-A1-2151427

EP-A1-2322508

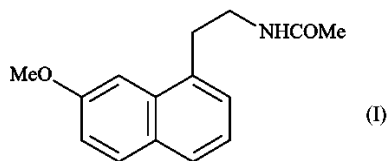
EP-A1-0447285

LI P.-K. ET AL.: "The development of a charged melatonin receptor ligand", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 7, no. 18, 23 September 1997 (1997-09-23), p. 2409-2414, XP004136454, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00444-7, fig. 2

(57) Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)

**B1****030800****030800****B1**

Настоящее изобретение относится к новому способу промышленного синтеза агомелатина или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида формулы (I)



Агомелатин, или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамид, обладает ценными фармакологическими свойствами.

В действительности, он обладает двойственными свойствами, являясь, с одной стороны, агонистом рецепторов мелатонинэргической системы и, с другой стороны, антагонистом 5-HT_{2C} рецептора. Эти свойства придают ему активность в центральной нервной системе и, более конкретно, в лечении глубокой депрессии, сезонных аффективных расстройств, нарушений сна, патологий сердечно-сосудистой системы, патологий пищеварительной системы, бессонницы и утомляемости вследствие нарушения биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых поясов, нарушений аппетита и ожирения.

Агомелатин, его получение и терапевтическое применение описаны в Европейских патентах EP 0447285 и EP 1564202

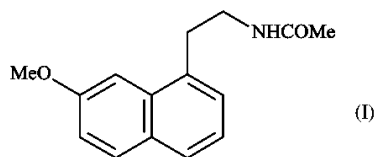
Принимая во внимание фармацевтическую ценность данного соединения, важно, чтобы его получали при помощи высокопроизводительного способа промышленного синтеза, который легко переводится в промышленный масштаб и обеспечивает получение агомелатина с высоким выходом и с превосходной чистотой.

В описании патента EP 0447285 раскрыто получение агомелатина за восемь стадий исходя из 7-метокси-1-тетралона. В описании патента EP 1564202 заявитель разработал намного более эффективный и применимый в промышленности способ синтеза всего лишь за четыре стадии исходя из 7-метокси-1-тетралона, позволяя получить агомелатин чрезвычайно репродуктивным способом в хорошо определенной кристаллической форме. Тем не менее, все еще продолжают поиски новых способов синтеза, в особенности исходя из исходных веществ менее дорогостоящих, нежели 7-метокси-1-тетралон.

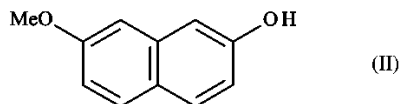
Заявителем были продолжены его исследования, и был разработан новый способ синтеза агомелатина исходя из 7-метоксинафталин-2-ола: это новое исходное вещество обладает преимуществом в том, что его можно получать просто и без особого труда в больших количествах с меньшими затратами. Преимущество 7-метоксинафталин-2-ола также заключается в том, что в своей структуре он имеет нафталиновую кольцевую систему, которая позволяет избежать в синтезе введения стадии ароматизации - стадии, которая всегда является проблематичной с промышленной точки зрения.

Кроме того, этот новый способ обеспечивает получение агомелатина воспроизводимым способом и без потребности в лабораторной очистке, с чистотой, которая сопоставима с его применением в качестве фармацевтического действующего вещества; http://www-iab.ujf-grenoble.fr/clientzone/plforme_10/img/tomo_xfluo.jpg.

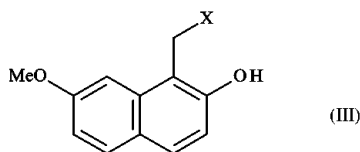
Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу промышленного синтеза соединения формулы (I)



отличающемуся тем, что в реакцию вводят 7-метоксинафталин-2-ол формулы (II)



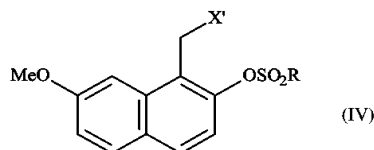
в который в положении 1 соединения формулы (II) вводят группу -CH₂-X, где X представляет собой группу -N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂-Ph)₂, -CH₂-OH, -CH=CH₂ или -CO-NH₂, чтобы получить соединение формулы (III)



в которой X представляет собой -N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂-Ph)₂, -CH₂-OH, -CH=CH₂ или группу -CO-NH₂;

соединение формулы (III) подвергают реакции сульфонилирования по ароматическому спирту и

заместитель X соединения формулы (III) является модифицированным до или после стадии сульфони-рования ароматического спирта при помощи обычных химических реакций с получением соединения формулы (IV)

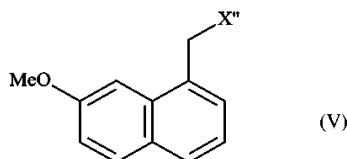


в которой X' представляет собой -CN, -CO-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-N(CH₂-Ph)₂, -CH₂-NH-CO-CH₃, -CH(OH)-CH₂-OH, -CHO или группу (2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил и R представляет собой группу -CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -CF₃ или толуил;

соединение формулы (IV) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя с получением:

или, если X' представляет собой группу -CH₂-NH-CO-CH₃, соединения формулы (I) непосредственно, которое выделяют в виде твердого вещества;

или соединения формулы (V)



в которой X'' представляет собой группу -CN, -CH₂-N(CH₂-Ph)₂, -CH₂-OH, -CO-NH₂, -CH(OH)-CH₂-OH или (2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил;

затем соединение формулы (V) подвергают обычным химическим реакциям с получением соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества.

Вариант способа промышленного синтеза состоит в том, что во время превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) группа X не модифицирована. Полученное соединение, сульфони-рованное по его ароматическому спирту, затем подвергают реакции дезоксигенирования посредством действия переходного металла и восстановителя. Группу X впоследствии модифицируют при помощи обычных химических реакций с получением соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества.

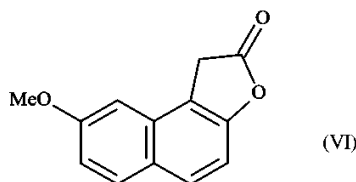
Соединение формулы (II) имеется в продаже или может быть легко получено специалистом в данной области техники, используя химические реакции, которые являются стандартными или описаны в литературных источниках.

В способе, предлагаемом в изобретении, превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III), в которой X представляет собой группу -N(CH₃)₂ осуществляют в соответствии с реакцией Манниха посредством действия формальдегида в присутствии диметиламина.

В способе, предлагаемом в изобретении, превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III), в которой X представляет собой группу -CH₂-OH, состоит в том, что соединение формулы (II) подвергают действию глиоксаля (или этан-1,2-диона), за которым следует действие восстановителя. Преимущественно восстановитель представляет собой алюмогидрид лития, гидрид диизобутилалюминия, триэтилгидрид лития или диметилсульфид бора. Предпочтительно восстановитель представляет собой алюмогидрид лития.

В способе, предлагаемом в изобретении, превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III), в которой X представляет собой группу -CO-NH₂ или -CO-N(CH₂-Ph)₂, осуществляют посредством действия глиоксаля, за которым следует действие, в нагретой среде, соединения формулы NHR'R', в которой R' представляет собой H или группу -CH₂-Ph.

Указанную реакцию с глиоксалем, приводящую к образованию промежуточного лактона формулы (VI)



предпочтительно осуществляют в две стадии.

На первой стадии соединение формулы (II) растворяют в основной среде в присутствии глиоксаля. Предпочтительно основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия, более конкретно гидроксид калия.

На второй стадии промежуточный продукт, а именно 8-метокси-1,2-дигидронафто[2,1-b]фуран-1,2-диол, растворяют непосредственно в кислотной среде, предпочтительно хлористо-водородной кислоте, с

получением промежуточного лактона формулы (VI).

В способе, предлагаемом в изобретении, превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III), в которой X представляет собой группу $-\text{CH}=\text{CH}_2$, осуществляют в соответствии с сигматропной перегруппировкой Клайзена посредством действия аллилбромидом в основной среде, после чего следует термическая перегруппировка. Действие аллилбромидом осуществляют в присутствии основания, такого как гидрид натрия, трет-бутилат калия, метилат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат калия или карбонат натрия. Преимущественный вариант осуществления состоит в использовании карбоната калия в качестве основания в стадии, которая включает реакцию с аллилбромидом.

В способе, предлагаемом в изобретении, превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) состоит в том, что стадия сульфонирования ароматического спирта сопровождается модификацией группы X при помощи обычных химических реакций, X определен как указано выше. В соответствии с другим преимущественным вариантом осуществления, превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) состоит в модификации группы X при помощи обычных химических реакций, после чего следует стадия сульфонирования ароматического спирта, X определен, как указано выше.

Указанную стадию сульфонирования осуществляют посредством действия сульфонилхлорида, сульфонового ангидрида или сульфонида. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, стадию сульфонирования осуществляют посредством действия тозилхлорида, н-пропилсульфонилхлорида, трифторметансульфонового ангидрида или фенилтрифлимида (или N,N-бис-(трифторметилсульфонил)анилин).

В способе, предлагаемом в изобретении, превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) состоит из стадии дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя.

Предпочтительно переходный металл представляет собой никель, палладий или платину. Переходный металл может находиться или в виде соли, или в виде простого вещества. Предпочтительно соль переходного металла представляет собой соль никеля или соль палладия, более предпочтительно соль никеля.

Преимущественно восстановитель представляет собой или гидрид, такой как борогидрид натрия или алюмогидрид лития; или аминокборан, такой как диметиламин-боран; или алкоксисилан, такой как диметоксиметилсилан; или алкилсилан, такой как триэтилсилан; или щелочно-земельный металл, такой как магний; или водород.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) состоит из стадии дезоксигенирования в присутствии никеля, в частности соли никеля, и гидрида, предпочтительно борогидрида натрия.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) состоит из стадии дезоксигенирования в присутствии палладия и водорода. Водород применяют непосредственно в его газообразном виде или его непрямо получают путем разложения формиата аммония.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) состоит из стадии дезоксигенирования в присутствии палладия и щелочно-земельного металла, предпочтительно магния.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) состоит из стадии дезоксигенирования в присутствии переходного металла, восстановителя и лиганда. Лиганд предпочтительно представляет собой фосфиновый лиганд и, более конкретно, трифенилфосфин.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления стадия дезоксигенирования соединения формулы (IV), в которой X' представляет собой группу $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, которую осуществляют

или в присутствии никеля, в частности соли никеля, и гидрида, предпочтительно борогидрида натрия;

или в присутствии палладия и водорода;

или в присутствии палладия и щелочно-земельного металла,

приводит непосредственно к образованию соединения формулы (I).

Этот способ является в особенности выгодным по нижеследующим причинам:

обеспечивает возможность получения соединения формулы (I) в промышленных масштабах с хорошим выходом исходя из простого и недорогого исходного вещества;

дает возможность избежать реакции ароматизации - стадии, которая всегда является проблематичной с промышленной точки зрения - потому что в исходном субстрате присутствует нафталиновая кольцевая система;

обеспечивает возможность получения агомелатина исходя из 7-метоксинафталин-2-ола с уменьшенным количеством стадий.

Соединения формул (III), (IV) и (VI), полученные в соответствии со способом, предлагаемым в изобретении, являются новыми и применимыми в качестве промежуточных соединений в синтезе агомелатина.

Соединения формулы (V), полученные в соответствии со способом, предлагаемым в изобретении, пригодны в качестве промежуточных соединений в синтезе агомелатина. Соединения формулы (V), полученные в соответствии со способом, предлагаемым в изобретении, являются новыми, за исключением (7-метоксинафталин-1-ил)ацетонитрила, N,N-дибензил-2-(7-метоксинафталин-1-ил)этанамида, 2-(7-метоксинафталин-1-ил)этанола и 2-(7-метоксинафталин-1-ил)ацетамида.

Предпочтительными соединениями формулы (III) являются следующие:

- 1-[(диметиламино)метил]-7-метоксинафталин-2-ол;
- N,N-дибензил-2-(2-гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетамид;
- 1-(2-гидроксиэтил)-7-метоксинафталин-2-ол;
- 2-(2-гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетамид;
- 7-метокси-1-(проп-2-ен-1-ил)нафталин-2-ол.

Предпочтительными соединениями формулы (IV) являются следующие:

- трифторметансульфонат 1-(цианометил)-7-метоксинафталин-2-ила;
- 4-метилбензолсульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;
- трифторметансульфонат 1-[2-(дибензиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;
- пропан-1-сульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;
- пропан-1-сульфонат 1-[2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;
- 4-метилбензолсульфонат 1-(2-гидроксиэтил)-7-метоксинафталин-2-ила;
- 4-метилбензолсульфонат 1-(2-амино-2-оксоэтил)-7-метоксинафталин-2-ила;
- 4-метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(2-оксоэтил)нафталин-2-ила;
- 4-метилбензолсульфонат 1-(2,3-дигидроксипропил)-7-метоксинафталин-2-ила.

(2-Гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетонитрил, 4-метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(2-{[(4-метилфенил)сульфонил]окси}этил)нафталин-2-ила, пропан-1-сульфонат 7-метокси-1-{2-[(пропилсульфонил)окси]этил}нафталин-2-ила и ацетат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила являются новыми и пригодны в качестве промежуточных соединений в синтезе агомелатина.

Приведенные ниже примеры демонстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

Для того чтобы подтвердить правильность реакционных способов, промежуточные продукты синтеза были систематически выделены и охарактеризованы. Тем не менее, можно существенно оптимизировать процедуры путем ограничения количества выделенных промежуточных соединений.

Структуры описанных соединений были подтверждены при помощи стандартных спектроскопических методик: протонный ЯМР (s=синглет; bs=широкий синглет; d=дублет; t=триплет; dd=дублет дублетов; m=мультиплет); углеродный ЯМР (s=синглет; d=дублет; t=триплет; q=квадруплет); масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI).

Пример 1. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. 1-[(Диметиламино)метил]-7-метоксинафталин-2-ол.

К раствору 7-метоксинафталин-2-ола (1.74 г; 10 ммоль) в этаноле (10 мл) при температуре окружающей среды добавляют диметиламин (40% в воде; 1.52 мл; 12 ммоль) и затем формальдегид (37% в воде; 0.78 мл; 10.5 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворитель выпаривают. Полученный сырой продукт (количественный выход) применяют непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (DMCO-d₆, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 11.18 (bs, 1H); 7.68 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.6 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.23 (d, J=2.3 Гц, 1H); 6.93 (dd, J=8.8 и 2.3 Гц, 1H); 6.89 (d, J=8.8 Гц, 1H); 3.96 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 2.3 (s, 6H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (DMCO-d₆, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 157.7 (s); 156.1 (s); 134.3 (s); 129.9 (d); 128.5 (d); 123.3 (s); 116.0 (d); 114.2 (d); 112.0 (s); 101.6 (d); 55.8 (t); 55.0 (q); 44.3 (2 x q).

Стадия В. (2-Гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетонитрил.

Раствор продукта из стадии А выше (1.155 г; 5 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) в присутствии цианида калия (390 мг; 6 ммоль) нагревают при 80°C в течение 30 ч. После разбавления с этилацетатом добавляют 2 М водный раствор HCl (5 мл). Смесь перемешивают и затем нейтрализуют посредством добавления раствора разбавленного NaHCO₃. Две фазы разделяют и органическую фракцию промывают три раза рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя получают сырой продукт, который затем очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: простой эфир/петролейный эфир 40/60) с получением целевого продукта.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (ацетон-d₆, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 9.25 (bs, 1H, OH); 7.74 (d, J=9.1 Гц, 1H); 7.71 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.31 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.13 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.03 (dd, J=9.1 и 2.5 Гц, 1H); 4.21 (s, 2H); 3.96 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (ацетон-d₆, 15.5 МГц, δ в ч./млн): 159.9 (s); 154.1 (s); 135.1 (s); 131.1 (d); 130.4 (d); 124.9 (s); 119.1 (s); 116.2 (d); 115.7 (d); 108.7 (s); 102.1 (d); 55.6 (q); 13.6 (t).

Стадия С. Трифторметансульфонат 1-(цианометил)-7-метоксинафталин-2-ила.

К раствору продукта из стадии В выше (120 мг; 0.52 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют N,N-бис-(трифторметилсульфонил)анилин (204 мг; 0.571 ммоль) и триэтиламин (72 мкл; 0.52 ммоль). После

перемешивания в течение 16 ч, растворители выпаривают, и остаток очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир, градиент от 10/90 до 20/80) с получением указанного в заголовке продукта (125 мг; 70%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.85-7.78 (m, 2H); 7.3-7.22 (m, 3H); 4.13 (s, 2H); 3.98 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 15.5 МГц, δ в ч./млн): 159.9 (s); 145.6 (s); 133.2 (s); 131.2 (d); 130.8 (d); 128.0 (s); 125.0 (s); 120.3 (d); 118.6 (s, J=318 Гц); 116.9 (s); 116.8 (d); 116.0 (s); 102.3 (d); 55.6 (q); 15.2 (t). Масс-спектрометрия (ESI; m/z (%)): 345(45) [M]⁺; 212(100); 184(15); 169(34); 140(18).

Стадия D. (7-Метоксинафталин-1-ил)ацетонитрил.

Раствор продукта из стадии C выше (73 мг; 0.212 ммоль) в абсолютном этаноле (4 мл) в присутствии палладия 10% на угле (4.5 мг; 0.004 ммоль) и триэтиламина (150 мкл) гидрируют (4 бар) при температуре окружающей среды в течение 20 ч. После фильтрации через целит, промывания этилацетатом и выпаривания растворителей, сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 15/85) с получением указанного в заголовке продукта (28 мг; 67%).

Точка плавления: 86-87°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.78 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.77 (d, J=7.8 Гц, 1H); 7.52 (d, J=7.1 Гц, 1H); 7.32 (dd, J=7.8 и 7.1 Гц, 1H); 7.21 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 7.03 (d, J=2.4 Гц, 1H); 4.0 (s, 2H); 3.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 15.5 МГц, δ в ч./млн): 158.5 (s); 132.0 (s); 130.6 (d); 129.1 (s); 128.8 (d); 127.1 (d); 124.4 (s); 123.2 (d); 118.8 (d); 117.7 (s); 101.3 (d); 55.4 (q); 21.9 (t).

Стадия E. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

136 г никеля Ренея, 2.06 л этанола и 0.23 л воды вводят в 8-литровый реактор. В ходе перемешивания при 70°C и под 30 бар водорода медленно добавляют соединение, полученное в стадии D выше (0.8 кг), растворенное в уксусном ангидриде (2.4 л). После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч под атмосферой водорода при 30 бар и затем в реакторе сбрасывают давление, а жидкости фильтруют. После концентрирования смеси остаток кристаллизуют из смеси этанол/вода 35/65 с получением указанного в заголовке продукта с выходом в 89% и с химической чистотой более чем 99%.

Точка плавления: 108°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (т, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (т, 2H); 3.23-3.18 (т, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 2. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия A. 4-Метилбензолсульфонат 1-[(диметиламино)метил]-7-метоксинафталин-2-ила.

К раствору продукта, полученного в стадии A примера 1 (2.042 г; 8.84 ммоль), в диметилформамиде (8 мл) добавляют трет-бутилат калия (1.091 г; 9.724 ммоль) и затем, через 5 мин, тозилхлорид (1.684 г; 8.84 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч раствор разбавляют с этилацетатом и два раза промывают водой, а затем рассолом. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, и фильтруют, а растворитель выпаривают. Полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир, градиент от 30/70 до 70/30) с получением целевого продукта в виде твердого вещества (1.94 г; 57%).

Точка плавления: 115-118°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.78 (d, J=8.1 Гц, 2H); 7.7 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.62 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.53 (d, J=2.3 Гц, 1H); 7.34 (d, J=8.1 Гц, 2H); 7.14 (dd, J=9.0 и 2.3 Гц, 1H); 6.96 (d, J=8.8 Гц, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.67 (s, 2H); 2.47 (s, 3H); 2.24 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.4 (s); 146.9 (s); 145.5 (s); 135.1 (s); 133.2 (s); 130.0 (2 x d); 129.9 (d); 129.1 (d); 128.6 (2 x d); 127.8 (s); 125.7 (s); 118.5 (d); 117.9 (d); 104.5 (d); 55.3 (q); 54.2 (t); 45.6 (2 x q); 21.9 (q).

Стадия B. 4-Метилбензолсульфонат 1-(цианометил)-7-метоксинафталин-2-ила.

Йодметан (267 мкл; 4.29 ммоль) добавляют к раствору продукта из стадии A выше (1.5 г; 9.9 ммоль) в диметилформамиде (8 мл). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды добавляют цианид калия (304 мг; 4.68 ммоль). Раствор перемешивают в течение еще 16 ч и затем разбавляют с этилацетатом, промывают водой и три раза рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Выпаривание растворителя обеспечивает сырой продукт, который затем очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 40/60) с получением целевого продукта (1.276 г; 89%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 1.11 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.75 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.69 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.35 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.22-7.15 (m, 2H); 7.01 (d, J=8.9 Гц, 1H); 3.98 (s,

2H); 3.95 (s, 3H); 2.45 (s, 3H).

Стадия С. 4-Метилбензолсульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Продукт из стадии В выше (54 мг; 0.147 ммоль), хлорид никеля гексагидрат (35 мг; 0.147 ммоль), дихлорметан (1.5 мл) и метанол (1.5 мл) вводят в герметичную колбу. Затем аргон кипятят в растворе в течение 5 мин и после этого осторожно, маленькими порциями добавляют борогидрид натрия (100 мг; 2.94 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин под аргон и при температуре окружающей среды добавляют воду. После перемешивания в течение 15 мин смесь фильтруют через целит и затем промывают дихлорметаном. Органическую фракцию высушивают над сульфатом натрия и затем фильтруют. После выпаривания растворителей, полученный сырой продукт помещают в присутствии уксусного ангидрида (1 мл) и ацетата натрия (50 мг) при перемешивании при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь выливают в разбавленный раствор Na_2CO_3 , и продукт экстрагируют три раза при помощи этилацетата. Органические фракции промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Выпаривание растворителя обеспечивает сырой продукт, который затем очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением целевого продукта в виде твердого вещества (24 мг; 40%).

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.81 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 7.68 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.62 (d, $J=2.4$ Гц, 1H); 7.55 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.36 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 7.14 (dd, $J=8.9$ и 2.4 Гц, 1H); 6.89 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 5.97 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 3.53-3.46 (m, 2H); 3.22-3.17 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 1.95 (s, 3H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 170.9 (s); 158.9 (s); 146.4 (s); 145.7 (s); 134.6 (s); 133.3 (s); 130.1 (2 x d); 130.0 (d); 128.5 (2 x d); 128.2 (d); 127.7 (s); 126.2 (s); 119.2 (d); 117.8 (d); 103.3 (d); 55.8 (q); 39.4 (t); 26.4 (t); 23.4 (q); 21.9 (q).

Стадия D. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Продукт из стадии С выше (83 мг; 0.2 ммоль), хлорид никеля (26 мг; 0.2 ммоль) и метанол (4 мл) вводят в герметичную колбу. Затем барботируют аргон в растворе в течение 5 мин и затем маленькими порциями осторожно добавляют натрия борогидрид (136 мг; 4 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин под аргон и при температуре окружающей среды, смесь фильтруют через целит, затем ее промывают при помощи этилацетата и растворители выпаривают. Полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением целевого продукта (39 мг; 80%).

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CD_3OD , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.65 (d, $J=8.0$ Гц, 1H); 7.52 (d, $J=2.5$ Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, $J=8.9$ и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CD_3OD , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 3. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. 8-Метоксинафто[2,1-b]фуран-2(1H)-он.

Водный раствор 85% гидроксида калия (2.76 г; 40 ммоль) и 7-метоксинафталин-2-ола (6.96 г; 40 ммоль) в воде (80 мл) добавляют по каплям при температуре окружающей среды к раствору глиоксаля (40% в воде; 28 мл; 240 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч осадок белого цвета собирают фильтрацией и промывают водой. Полученный твердый (8-метокси-1,2-дигидронафто[2,1-b]фуран-1,2-диол) растворяют в 1,2-дихлорэтане (160 мл) и затем добавляют водный раствор 3 М HCl (300 мл). Гетерогенную смесь нагревают при 50°C с интенсивным перемешиванием. Через 1,5 ч все твердые вещества растворяют и две фазы разделяют. Органическую фазу собирают и растворители выпаривают. Сырой продукт сушат азеотропной перегонкой с толуолом с получением указанного в заголовке продукта (8.69 г), который будут использовать непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР спектроскопический анализ (DMCO-d_6 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.88 (d, $J=8.8$ Гц, 1H); 7.85 (d, $J=8.6$ Гц, 1H); 7.28 (d, $J=8.8$ Гц, 1H); 7.12-7.06 (m, 2H); 4.15 (s, 2H); 3.89 (s, 3H).

Стадия В. N,N-Дибензил-2-(2-гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетамид.

Продукт из стадии А выше (1.976 г; 9.23 ммоль) и дибензиламин (4 мл; 20.3 ммоль) вводят в колбу и затем нагревают при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения остаток разбавляют с этилацетатом (200 мл). Добавление водного раствора 2 М HCl дает в осадке гидрохлоридную соль дибензиламина, которую затем фильтруют через целит. Органическую фазу промывают водным раствором 2 М HCl , затем промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей, полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 30/70) с получением целевого продукта в виде твердого вещества (2.88 г; 76%).

Точка плавления: 155-157°C.

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 9.85 (bs, 1H); 7.66 (d, $J=8.7$ Гц, 1H); 7.62 (d, $J=8.7$ Гц, 1H); 7.4-7.24 (m, 6H); 7.18-7.14 (m, 4H); 7.08 (d, $J=8.7$ Гц, 1H); 6.95-6.91 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 4.64 (s, 2H); 4.21 (s, 2H); 3.55 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 174.6 (s); 158.6 (s); 155.8 (s); 136.4 (s); 135.5 (s); 134.1 (s); 130.6 (d); 129.3 (d); 129.2 (2 x d); 128.9 (2 x d); 128.4 (2 x d); 128.1 (d); 127.8 (d); 126.4 (2 x d); 124.6 (s); 117.5 (d); 114.9 (d); 111.5 (s); 101.2 (d); 55.9 (q); 50.8 (t); 49.0 (t); 31.5 (t).

Стадия С. 1-[2-(Дибензиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ол.

1 М раствор комплекса боран-тетрагидрофуран в тетрагидрофуране (1.7 мл; 1.7 ммоль) добавляют к раствору продукта из стадии В выше (230 мг; 0.56 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, и после чего добавляют водный раствор 2 М HCl (10 мл). После перемешивания в течение ночи добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ для достижения нейтрального pH, и продукт экстрагируют три раза при помощи этилацетата. Органические фракции сушат над сульфатом натрия и фильтруют, а растворитель выпаривают. Полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 30/70) с получением целевого продукта (150 мг; 72%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 12.09 (bs, 1H); 7.69 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.61 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.44-7.26 (m, 10H); 7.14 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.12 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.0 (dd, J=8.8 и 2.4 Гц, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.79 (s, 4H); 3.21-3.18 (m, 2H); 3.01-2.98 (m, 2H).

Стадия D. Трифторметансульфонат 1-[2-(дибензиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Трифторметансульфоновый ангидрид (135 мкл; 0.801 ммоль) добавляют при 0°C к раствору продукта из стадии С выше (303 мг; 0.763 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч при этой температуре растворитель выпаривают. Остаток ресуспендируют в смеси из диэтиловый простой эфир/водный полунасыщенный раствор NaHCO₃. После разделения органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 10/90) с получением целевого продукта (306 мг; 76%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 1.17 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.69 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.44-7.4 (m, 4H); 7.35-7.22 (m, 7H); 7.15 (dd, J=8.9 и 2.3 Гц, 1H); 6.99 (d, J=2.3 Гц, 1H); 3.78 (s, 4H); 3.6 (s, 3H); 3.43-3.37 (m, 2H); 2.91-2.86 (m, 2H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.9 (s); 146.1 (s); 139.8 (2 x s); 134.3 (s); 130.3 (d); 128.7 (4 x d); 128.6 (d); 128.3 (4 x d); 128.1 (s); 127.4 (s); 127.0 (2 x d); 119.5 (d); 118.7 (s, J_{C-F}=318 Гц); 116.8 (d); 102.8 (d); 58.3 (2 x t); 55.3 (q); 52.5 (t); 24.6 (t).

Стадия E. N,N-Дибензил-2-(7-метоксинафталин-1-ил)этанамид.

Продукт из стадии D выше (130 мг; 0.25 ммоль), ацетат палладия (5.6 мг; 0.025 ммоль), трифенилфосфин (20 мг; 0.075 ммоль), формиат аммония (142 мг; 2.25 ммоль) и диметилформамид (1 мл) вводят в колбу. После перемешивания в течение 16 ч при 60°C, раствор разбавляют с этилацетатом, промывают водой, два раза промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 10/90) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (93 мг; 98%). Точка плавления: 92-93°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.43-7.39 (m, 4H); 7.35-7.22 (m, 8H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 7.05 (d, J=2.4 Гц, 1H); 3.76 (s, 4H); 3.67 (s, 3H); 3.29-3.23 (m, 2H); 2.92-2.86 (m, 2H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 157.6 (s); 139.9 (2 x s); 135.3 (s); 133.2 (s); 130.3 (d); 129.3 (s); 128.7 (4 x d); 128.3 (4 x d); 127.3 (d); 127.0 (2 x d); 126.5 (d); 123.3 (d); 118.2 (d); 102.2 (d); 58.6 (2 t); 55.2 (q); 54.2 (t); 31.5 (t).

Стадия F. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Продукт из стадии E выше (66 мг; 0.173 ммоль), гидроксид палладия-на-угле (20% Pd, 60% влажность; 10 мг), этанол (2 мл) и этилацетат (2 мл) вводят в колбу, помещенную в автоклав. Автоклав заполняют водородом под давлением (5 бар) и смесь перемешивают в течение 30 ч. Раствор затем фильтруют через целит и промывают этанолом, а растворители выпаривают. К сырому реакционному продукту добавляют уксусный ангидрид (500 мкл) и ацетат натрия (100 мг). После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляют с этилацетатом. Органическую фазу промывают два раза водным раствором 2 М гидроксида натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей, целевой продукт получают в чистом виде (41 мг; 98%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 4. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. 1-(2-Гидроксиэтил)-7-метоксинафталин-2-ол.

Продукт, полученный в стадии А примера 3 (8.96 г; 40 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (160 мл), и затем добавляют алюмогидрид лития (1.52; 40 ммоль) порциями при 0°C под потоком азота. Смесь перемешивают в течение 16 ч при температуре окружающей среды и затем реакцию останавливают при 0°C посредством добавления этилацетата, а потом и воды. Добавляют водный 1 М раствор серной кислоты (80 мл). После перемешивания в течение 1 ч гетерогенную смесь фильтруют через целит и промывают при помощи этилацетата. После сцеживания и разделения органическую фазу промывают водой, а затем рассолом. Раствор снова фильтруют через тонкий слой кремнезема и растворители выпаривают с получением указанного в заголовке продукта без дополнительной очистки (8.21 г; 94% исходя из 7-метоксинафталин-2-ола).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (DMSO-d₆, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.6 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.49 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.25 (d, J=2.4 Гц, 1H); 6.94 (d, J=8.8 Гц, 1H); 6.9 (dd, J=8.8 и 2.4 Гц, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.79-3.73 (m, 2H); 3.31-3.25 (m, 2H).

Стадия В. 4-Метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(2-[(4-метилфенил)сульфонил]окси)этил)нафталин-2-ила.

Продукт из стадии А выше (436 мг; 2 ммоль), дихлорметан (10 мл), триэтиламин (670 мкл; 4.8 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (12 мг; 0.1 ммоль) вводят в колбу. После охлаждения до 0°C тозилхлорид (800 мг; 4 ммоль) добавляют за один раз, и раствор перемешивают в течение 2 ч при 0°C и затем в течение 14 ч при температуре окружающей среды. После выпаривания растворителя остаток ресуспендируют в этилацетате и воде. Органическую фракцию промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир, градиент от 20/80 до 30/70) с получением указанного в заголовке продукта (728 мг; 69%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.78 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.69 (d, J=9.1 Гц, 1H); 7.66 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.59 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.35 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.26 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.23 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.15 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 7.03 (d, J=9.1 Гц, 1H); 4.2 (t, J=7.7 Гц, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.34 (d, J=7.7 Гц, 2H); 2.47 (s, 3H); 2.39 (s, 3H).

Стадия С. 4-Метилбензолсульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Продукт из стадии В выше (124 мг; 0.236 ммоль), ацетонитрил (1 мл) и 35% водный раствор аммиака (1 мл) вводят в герметичную колбу. Колбу помещают в баню, нагретую при 110°C, и раствор перемешивают в течение 3.5 ч. После охлаждения раствор разбавляют с этилацетатом, промывают разбавленным раствором NaHCO₃, промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей сырой продукт растворяют в уксусном ангидриде (1 мл) и после чего добавляют ацетат натрия (300 мг). После перемешивания в течение 14 ч смесь выливают в разбавленный раствор NaHCO₃. После перемешивания в течение 30 мин продукт экстрагируют три раза при помощи этилацетата. Органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (84 мг; 86%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.81 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.68 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.62 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.55 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.36 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.14 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 6.89 (d, 8.9 Гц, 1H); 5.97 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 3.53-3.46 (m, 2H); 3.22-3.17 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 1.95 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 170.9 (s); 158.9 (s); 146.4 (s); 145.7 (s); 134.6 (s); 133.3 (s); 130.1 (2 x d); 130.0 (d); 128.5 (2 x d); 128.2 (d); 127.7 (s); 126.2 (s); 119.2 (d); 117.8 (d); 103.3 (d); 55.8 (q); 39.4 (t); 26.4 (t); 23.4 (q); 21.9 (q).

Стадия D. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии D примера 2, используя продукт из стадии С выше в качестве исходного реагента.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в част, на млн.): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.20 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 5. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. Пропан-1-сульфонат 7-метокси-1-{2-[(пропилсульфонил)окси]этил}нафталин-2-ила.

Продукт, полученный в стадии А примера 4 (2.45 г; 11.238 ммоль), растворяют в дихлорметане (60 мл) и после чего добавляют триэтиламин (3.7 мл; 26.4 ммоль). После охлаждения до 0°C по каплям добавляют n-пропилсульфонилхлорид (2.8 мл; 24.6 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды, растворитель выпаривают. Полученный остаток ресуспендируют в простом

диэтиловом эфире и воде. После разделения органическую фазу промывают разбавленным водным раствором HCl, водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 20/80) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (3.335 г; 66% в 3 стадии исходя из 7-метоксинафталин-2-ола).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (m, 2H); 7.37 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.31 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.17 (dd, J=9.0 и 2.4 Гц, 1H); 4.48 (t, J=8.0 Гц, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.6 (t, J=8.0 Гц, 2H); 3.45-3.4 (m, 2H); 3.04-2.98 (m, 2H); 2.1 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 1.17 (t, J=7.3 Гц, 3H); 0.99 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Стадия В. Пропан-1-сульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Продукт из стадии А выше (532 мг; 1.237 ммоль), ацетонитрил (18 мл) и водный 35% раствор аммиака (18 мл) вводят в герметичную колбу. Затем смесь помещают в баню, нагретую при 110°C в течение 3 ч. После этого растворители выпаривают под сниженным давлением, осуществляют азеотропную перегонку с этанолом. Сырой продукт растворяют в уксусном ангидриде (5 мл) и впоследствии добавляют ацетат натрия (500 мг). После перемешивания в течение 1 ч раствор разбавляют с этилацетатом и затем осторожно выливают в насыщенный водный раствор NaHCO₃. После перемешивания в течение 15 мин две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют два раза этилацетатом. Органические фракции объединяют, промывают водой и затем рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (289 мг; 64%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.73 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.68 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.62 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.27 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.16 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 5.95 (m, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.62-3.54 (m, 2H); 3.43-3.32 (m, 2H); 2.09 (m, 2H); 1.17 (t, J=7.4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 170.9 (s); 159.0 (s); 145.6 (s); 134.7 (s); 130.2 (d); 128.6 (d); 127.7 (s); 126.0 (s); 119.2 (d); 118.1 (d); 103.3 (d); 55.9 (q); 53.6 (t); 39.4 (t); 26.5 (t); 23.4 (q); 17.6 (t); 13.1 (q).

Стадия С. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Продукт из стадии В выше (327 мг; 0.896 ммоль), ацетат аммония (1.19 г; 15.54 ммоль), палладий-на-угле 10% (95 мг; 0.09 ммоль), этанол (3 мл) и порошковый магний (83 мг; 3.584 ммоль) вводят в колбу. После перемешивания в течение 16 ч гетерогенную смесь фильтруют через целит и промывают этилацетатом. После выпаривания растворителей полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (190 мг; 87%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 6. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. Пропан-1-сульфонат 1-[2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Продукт, полученный в стадии А примера 5 (240 мг; 0.558 ммоль), калия карбонат (231 мг; 1.674 ммоль), сукцинимид (66 мг; 0.67 ммоль) и диметилформамид (2 мл) вводят в колбу. После перемешивания в течение 16 ч при 100°C раствор разбавляют с этилацетатом, промывают разбавленным водным раствором HCl, водой и рассолом и затем сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 70/30) с получением указанного в заголовке продукта (123 мг; 57%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 1.1A (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.7 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.6 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.38 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.16 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 4.05 (s, 3H); 3.86-3.8 (m, 2H); 3.58-3.52 (m, 2H); 3.33-3.27 (m, 2H); 2.72 (s, 4H); 2.14 (m, 2H); 1.2 (t, J=7.5 Гц, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 177.3 (2 x s); 159.1 (s); 145.3 (s); 134.4 (s); 130.4 (d); 128.8 (d); 127.7 (s); 124.2 (s); 119.2 (d); 118.4 (d); 102.4 (d); 55.8 (q); 53.5 (t); 37.7 (t); 28.4 (2 xt); 24.7 (t); 17.5 (t); 13.1 (q).

Стадия В. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Продукт из стадии А выше (65 мг; 0.16 ммоль), ацетат аммония (240 мг; 3.12 ммоль), палладий-на-угле 10% (16.5 мг; 0.016 ммоль), метанол (0.7 мл) и порошковый магний (8 мг; 0.36 ммоль) одной порцией вводят в колбу. После перемешивания в течение 12 ч при 30°C гетерогенную смесь фильтруют через целит и затем промывают этилацетатом. После выпаривания растворителей сырой продукт растворяют в этаноле (2 мл) в герметично закрытой пробирке и затем добавляют водный раствор гидроксида натрия (180 мг; 4.5 ммоль в 1 мл воды). После этого смесь разбавляют с уксусным ангидридом (5 мл) и вводят ацетат натрия (500 мг). После перемешивания в течение 1 ч раствор разбавляют с этилацетатом и затем ос-

торожно выливают в насыщенный водный раствор NaHCO_3 . После перемешивания в течение 15 мин две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют два раза с этилацетатом. Органические фракции объединяют, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (14.4 мг; 37%).

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CD_3OD , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.65 (d, $J=8.0$ Гц, 1H); 7.52 (d, $J=2.5$ Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, $J=8.9$ и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CD_3OD , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 7. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. 4-Метилбензолсульфонат 1-(2-гидроксиэтил)-7-метоксинафталин-2-ила.

К раствору продукта, полученного в стадии А примера 4 (109 мг; 0.5 ммоль), в тетрагидрофуране (2.5 мл) добавляют при 0°C трет-бутилат калия (56.4 мг; 0.5 ммоль) и затем через 5 мин тозилхлорид (95 мг; 0.5 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч раствору дают достичь температуры окружающей среды и перемешивают в течение еще 15 ч. Растворитель выпаривают и полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 50/50) с получением смеси из двух диастереоизомеров (116 мг; 62%) в соотношении 88:12. Смесь применяют как таковую без дополнительного очищения.

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.83 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 7.71 (d, $J=9.1$ Гц, 1H); 7.59 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.35 (d, $J=8.2$ Гц, 2H); 7.29 (d, $J=2.4$ Гц, 1H); 7.15 (dd, $J=8.9$ и 2.4 Гц, 1H); 7.04 (d, $J=9.1$ Гц, 1H); 3.91 (s, 3H); 3.87 (t, $J=7.1$ Гц, 2H); 3.23 (t, $J=7.1$ Гц, 2H); 2.46 (s, 3H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.6 (s); 146.7 (s); 145.7 (s); 134.5 (s); 133.3 (s); 130.3 (d); 130.1 (2 x d); 128.5 (2 x d); 128.2 (d); 127.8 (s); 125.7 (s); 118.5 (d); 118.3 (d); 103.4 (d); 62.1 (t); 55.5 (q); 29.7 (t); 21.9 (q).

Стадия В. 2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этанол.

Смесь из диастереоизомеров, полученную в стадии А выше (80 мг; 0.176 ммоль соответствующего изомера), хлорид никеля гексагидрат (51 мг; 0.215 ммоль), дихлорметан (2 мл) и метанол (2 мл) вводят в герметичную колбу. Затем барботируют аргоном в растворе в течение 5 мин и после этого маленькими порциями осторожно добавляют борогидрид натрия (146 мг; 4.3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре окружающей среды под аргоном, добавляют разбавленный водный раствор HCl . После перемешивания в течение 4 ч смесь фильтруют через целит и промывают этанолом. Растворитель выпаривают и полученный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 40/60) с получением указанного в заголовке продукта (22 мг; 62%).

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (d, $J=9.1$ Гц, 1H); 7.63 (d, $J=8.1$ Гц, 1H); 7.3-7.21 (m, 3H); 7.13 (dd, $J=9.1$ и 2.6 Гц, 1H); 3.93 (t, $J=6.7$ Гц, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.24 (d, $J=6.7$ Гц, 2H); 1.99 (bs, 1H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 157.8 (s); 133.2 (s); 133.0 (s); 130.4 (d); 129.4 (s); 127.7 (d); 127.1 (d); 123.3 (d); 118.1 (d); 102.5 (d); 62.7 (t); 55.4 (q); 36.4 (t).

Масс-спектрометрия (ESI; m/z (%)): 202(29) $[\text{M}]^+$; 171(100).

Стадия С. Метансульфонат 2-(7-метоксинафталин-1-ил)этила.

К раствору продукта из стадии В выше (275 мг; 1.361 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляют при 0°C триэтиламин (227 мкл; 1.633 ммоль) и мезилсульфонилхлорид (116 мкл; 1.498 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворителя выпаривают и остаток ресуспендируют в простом диэтиловом эфире и воде. После разделения органическую фазу промывают три раза водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Выпаривание растворителя обеспечивает чистый целевой продукт без любой дополнительной очистки (356 мг; 93%).

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (d, $J=9.1$ Гц, 1H); 7.66 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.31-7.21 (m, 3H); 7.13 (dd, $J=9.1$ и 2.5 Гц, 1H); 4.47 (t, $J=7.4$ Гц, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.45 (d, $J=7.4$ Гц, 2H); 2.77 (s, 3H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.2 (s); 133.0 (s); 133.0 (s); 130.6 (s); 130.4 (d); 129.3 (s); 128.0 (d); 127.7 (d); 123.2 (d); 118.4 (d); 101.9 (d); 67.9 (t); 55.5 (q); 37.4 (q); 33.3 (t).

Стадия D. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Продукт из стадии С выше (356 мг; 1.271 ммоль), ацетонитрил (7 мл) и водный 35% раствор аммиака (5 мл) вводят в колбу. Колбу помещают в баню, нагретую до 110°C, и раствор перемешивают в течение 3 ч. Раствор разбавляют с этилацетатом и промывают водным 2 М раствором гидроксида натрия, водой и рассолом, затем сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя сырой продукт растворяют в уксусном ангидриде (2 мл) в присутствии ацетата натрия (500 мг). После перемешивания в течение 1 ч добавляют воду и этилацетат и после перемешивания в течение 15 мин ор-

ганическую фазу промывают два раза водным 2 М раствором гидроксида натрия, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Растворитель выпаривают, и полученный сырой продукт затем очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (230 мг; 74%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 8. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия А. 2-(2-Гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетамид.

7 N метанольный раствор аммиака (10 мл; 70 ммоль) и продукт, полученный в стадии А примера 3 (1.5 г; 7 ммоль), вводят в герметичную колбу. После перемешивания в течение 18 ч при 100°C растворитель выпаривают с получением сырого продукта, указанного в заголовке (1.58 г; 98%), который применяют непосредственно без всякой дополнительной очистки.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (DMCO-d₆, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 9.87 (bs, 1H); 7.68 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.59 (d, J=8.7 Гц, 1H); 7.36 (bs, 1H); 7.18 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.01 (d, J=8.7 Гц, 1H); 7.01 (bs, 1H); 6.94 (dd, J=9.0 и 2.4 Гц, 1H); 3.84 (s, 3H); 3.79 (s, 2H).

Стадия В. Ацетат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Алюмогидрид лития (396 мг; 10.432 ммоль) добавляют к суспензии продукта из стадии А выше (1.205 г; 5.216 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл). После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч смесь охлаждают до 0°C и добавляют воду (40 мл), а после этого лимонную кислоту (10 г). После перемешивания в течение 14 ч смесь нейтрализуют с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃ и продукт экстрагируют три раза при помощи этилацетата. Органические фазы объединяют, промывают водой и рассолом и затем сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания сырой продукт (802 мг) растворяют в уксусном ангидриде (3 мл) в присутствии ацетата натрия (500 мг). Смесь перемешивают в течение 16 ч и затем выливают в разбавленный водный раствор NaHCO₃. Продукт экстрагируют три раза при помощи этилацетата и органические фазы объединяют, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/метанол, градиент от 100/0 до 95/5) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (337 мг; 21%).

Точка плавления: 149-151°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.73 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.68 (d, J=8.8 Гц, 1H); 7.42 (d, J=2.2 Гц, 1H); 7.14 (dd, J=8.8 и 2.2 Гц, 1H); 7.01 (d, J=8.9 Гц, 1H); 5.75 (bs, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.52 (m, 2H); 3.19 (t, J=6.7 Гц, 2H); 2.39 (s, 3H); 1.9 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 170.7 (s); 170.6 (s); 158.6 (s); 147.5 (s); 134.3 (s); 130.3 (d); 128.2 (d); 127.5 (s); 124.1 (s); 119.0 (d); 118.2 (d); 102.9 (d); 55.6 (q); 39.1 (t); 25.9 (t); 23.4 (q); 21.1 (q).

Стадия С. 4-Метилбензолсульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

Продукт из стадии В выше (230 мг; 0.764 ммоль) добавляют к раствору гидроксида натрия (61 мг; 1.528 ммоль) в абсолютном этаноле (10 мл). После перемешивания в течение 1 ч растворитель выпаривают. Остаток ресуспенсируют в смеси из этилацетат/водный раствор разбавленной хлористоводородной кислоты. После разделения органическую фазу промывают водой и рассолом, затем сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя, сырой продукт растворяют в дихлорметане (4 мл) в присутствии триэтиламина (150 мкл; 2.47 ммоль) и тозилхлорид (174 мг; 0.917 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при температуре окружающей среды, растворитель выпаривают. Остаток ресуспенсируют в этилацетате и воде. После разделения, органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя, сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (261 мг; 83%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.81 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.68 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.62 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.55 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.36 (d, J=8.2 Гц, 2H); 7.14 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 6.89 (d, 8.9 Гц, 1H); 5.97 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 3.53-3.46 (m, 2H); 3.22-3.17 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 1.95 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 170.9 (s); 158.9 (s); 146.4 (s); 145.7 (s); 134.6 (s); 133.3 (s); 130.1 (2 x d); 130.0 (d); 128.5 (2 x d); 128.2 (d); 127.7 (s); 126.2 (s); 119.2 (d); 117.8 (d); 103.3 (d); 55.8 (q); 39.4 (t); 26.4 (t); 23.4 (q); 21.9 (q).

Стадия D. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии D примера 2, используя продукт из стадии C выше в качестве исходного реагента.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 9. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид

Стадия A. 4-Метилбензолсульфонат 1-(2-амино-2-оксоэтил)-7-метоксинафталин-2-ила.

Гидрид натрия (60% в минеральном масле; 78 мг; 1.953 ммоль) добавляют при 0°C к раствору продукта, полученного в стадии A примера 8 (376 мг; 1.628 ммоль) в диметилформамиде (3 мл). После перемешивания в течение 30 мин тозилхлорид (341 мг; 1.79 ммоль) вводят одной порцией. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляют с этилацетатом, а после этого два раза промывают водой и два раза рассолом. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителей сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/дихлорметан 30/70) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (260 мг; 40%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.89 (d, J=7.9 Гц, 2H); 7.72 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.66 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.4 (d, J=7.9 Гц, 2H); 7.37 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.17 (dd, J=9.0 и 2.4 Гц, 1H); 7.01 (d, J=9.0 Гц, 1H); 6.02 (bs, 1H); 5.48 (bs, 1H); 3.93 (s, 2H); 3.91 (s, 3H); 2.50 (s, 3H).

Стадия B. 2-(7-Метоксинафталин-1-ил)ацетамид.

Продукт, полученный в стадии A выше (50 мг; 0.13 ммоль), хлорид никеля гексагидрат (31 мг; 0.13 ммоль), дихлорметан (1.3 мл) и метанол (1.3 мл) вводят в герметичную колбу. Затем барботируют аргоном в растворе в течение 5 мин и после чего маленькими порциями осторожно добавляют борогидрид натрия (88 мг; 2.6 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч под аргоном при температуре окружающей среды, добавляют воду. После перемешивания в течение 15 мин смесь фильтруют через целит и затем промывают дихлорметаном и этилацетатом. Органическую фракцию высушивают над сульфатом натрия и затем фильтруют. После выпаривания растворителей сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (8 мг; 29%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (DMCO-d₆, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.84 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.73 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.62 (bs, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.28 (dd, J=8.0 и 7.1 Гц, 1H); 7.18 (dd, J=9.0 и 2.4 Гц, 1H); 7.02 (bs, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.82 (s, 2H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (DMCO-d₆, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 172.3 (s); 157.3 (s); 133.2 (s); 131.8 (s); 130.0 (d); 128.7 (s); 128.4 (d); 126.7 (d); 123.1 (d); 117.7 (d); 103.4 (d); 55.2 (q); 40.2 (t).

Стадия C. (7-Метоксинафталин-1-ил)ацетонитрил.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии с протоколом, описанным в стадии F получения 1 описания к патенту EP 0447285, используя продукт из стадии B выше в качестве исходного реагента.

Точка плавления: 86-87°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.78 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.77 (d, J=7.8 Гц, 1H); 7.52 (d, J=7.1 Гц, 1H); 7.32 (dd, J=7.8 и 7.1 Гц, 1H); 7.21 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 7.03 (d, J=2.4 Гц, 1H); 4.0 (s, 2H); 3.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.5 (s); 132.0 (s); 130.6 (d); 129.1 (s); 128.8 (d); 127.1 (d); 124.4 (s); 123.2 (d); 118.8 (d); 117.7 (s); 101.3 (d); 55.4 (q); 21.9 (t).

Стадия D. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии E примера 1, используя продукт из стадии C выше.

Точка плавления: 108°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 10. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия A. 2-Метокси-7-(проп-2-ен-1-илокси)нафталин.

Аллилбромид (4.4 мл; 50.56 ммоль) добавляют к раствору 7-метоксинафталин-2-ола (5.865 г; 33.71 ммоль) и карбоната калия (13.96 г; 101.12 ммоль) в ацетоне (33 мл). После перемешивания при 65°C в

течение 16 ч смесь охлаждают до температуры окружающей среды и добавляют воду (60 мл). После перемешивания в течение 3 ч продукт экстрагируют три раза при помощи этилацетата. Органические фракции объединяют, два раза промывают водой и затем рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Выпаривание растворителей обеспечивает сырой продукт (7.963 г), который применяют непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.68 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.67 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.08-6.99 (m, 3H); 6.13 (m, 1H); 5.48 (m, 1H); 5.34 (m, 1H); 4.65 (m, 1H); 3.92 (s, 3H).

Стадия В. 7-Метокси-1-(проп-2-ен-1-ил)нафталин-2-ол.

Используя колбу, продукт из стадии А выше (7.963 г; 33.71 ммоль) помещают в баню, нагретую до 200°C в течение 2,5 ч. После охлаждения сырой продукт применяют непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.69 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.6 (d, J=8.7 Гц, 1H); 7.2 (d, J=2.4 Гц, 1H); 7.03 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 6.95 (d, J=8.7 Гц, 1H); 6.08 (m, 1H); 5.28 (s, 1H); 5.14 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.8 (m, 1H).

Стадия С. 4-Метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(проп-2-ен-1-ил)нафталин-2-ила.

Триэтиламин (1.95 мл; 14.02 ммоль) и тозилхлорид (2.23 г; 11.68 ммоль) добавляют к раствору продукта из стадии В выше (2.5 г; 11.68 ммоль) в дихлорметане (22 мл). После перемешивания в течение 16 ч при температуре окружающей среды, растворитель выпаривают и остаток ресуспендируют в этилацетате и воде. После разделения органическую фазу промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир, градиент от 10/90 до 20/80) с получением указанного в заголовке продукта (3.79 г; 88%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.8 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.71 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.6 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.33 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.24 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.14 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц); 7.1 (d, J=8.9 Гц, 1H); 5.79 (m, 1H); 5.02-4.95 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.68 (d, J=5.9 Гц, 2H); 2.46 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.3 (s); 146.1 (s); 145.5 (s); 135.5 (d); 134.4 (s); 133.3 (s); 130.1 (d); 130.0 (2 x d); 128.5 (2 x d); 128.0 (d); 127.7 (s); 126.6 (s); 118.5 (d); 118.4 (d); 116.1 (t); 103.9 (d); 55.4 (q); 30.5 (t); 21.8 (q).

Стадия D. 4-Метилбензолсульфонат 1-(2,3-дигидроксипропил)-7-метоксинафталин-2-ила.

4-Метилморфолина N-оксид гидрат (1.666 г; 12.35 ммоль) и тетроксид осмия (4% в воде; 653 мкл; 0.01 ммоль) добавляют к раствору продукта из стадии С выше (3.786 г; 10.29 ммоль) в ацетоне (40 мл) и деионизированную воду (10 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 ч, добавляют тиосульфат натрия пентагидрат (1 г). После еще дополнительного 1 ч перемешивания растворителя выпаривают. Остаток ресуспендируют в этилацетате и органическую фазу промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (3.617 г; 87%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.81 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.69 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.58 (d, J=9.0 Гц, 1H); 7.33 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.13 (dd, J=9.0 и 2.4, 1H); 7.02 (d, J=9.0 Гц, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.63-3.47 (m, 2H); 3.11 (d, J=7.0 Гц, 2H); 2.9 (bs, 1H); 2.62 (bs, 1H); 2.44 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.6 (s); 146.8 (s); 145.8 (s); 134.6 (s); 133.1 (s); 130.2 (d); 130.1 (2 x d); 128.4 (2 x d); 128.3 (d); 127.7 (s); 125.4 (s); 118.6 (d); 118.0 (d); 103.6 (d); 72.0 (d); 65.8 (t); 55.5 (q); 30.1 (t); 21.8 (q).

Стадия E. 4-Метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(2-оксоэтил)нафталин-2-ила.

Периодат натрия (785 мг; 3.671 ммоль) и водный 2 М раствор HCl (1.8 мл) добавляют к раствору продукта из стадии D выше (1.23 г; 3.06 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воде (3 мл). Через 30 мин смесь нейтрализуют разбавленным водным раствором NaHCO₃ и продукт затем экстрагируют при помощи этилацетата. Органические фракции объединяют, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Выпаривание растворителей обеспечивает указанный в заголовке продукт в виде чистого твердого вещества белого цвета (1.13 г; 100%), которое применяют непосредственно в следующей стадии.

Точка плавления: 101-103°C.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 9.43 (t, J=2.6 Гц, 1H); 7.78 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.68 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.35 (d, J=8.3 Гц, 2H); 7.17 (dd, J=8.9 и 2.4 Гц, 1H); 7.04 (d, J=8.9 Гц, 1H); 6.97 (d, J=2.4 Гц, 1H); 3.98 (d, J=2.6 Гц, 2H); 3.88 (s, 3H); 2.46 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 199.2 (d); 159.1 (s); 146.8 (s); 146.0 (s); 134.7 (s); 132.7 (s); 130.4 (d); 130.2 (2 x d); 129.4 (d); 128.6 (2 x d); 127.6 (s); 120.1 (s); 119.1 (d); 118.6 (d); 102.9 (d); 55.5 (q); 41.7 (t); 21.9 (q).

Стадия F. 2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этанол.

К раствору продукта из стадии E выше (950 мг; 2.567 ммоль) в метаноле (13 мл) добавляют под аргоном, маленькими порциями хлорид никеля (366 мг; 2.824 ммоль) и борогидрид натрия (1.3 г; 38.2 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь подвергают гидролизу водным раствором 2 М HCl (80 мл) и затем перемешивают в течение 30 мин в присутствии этилацетата. Гетерогенный раствор фильтруют через целит и промывают этилацетатом. Две фазы разделяют и органическую фракцию промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный эфир 40/60) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (442 мг; 85%).

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (d, J=9.1 Гц, 1H); 7.63 (d, J=8.1 Гц, 1H); 7.3-7.21 (m, 3H); 7.13 (dd, J=9.1 и 2.6 Гц, 1H); 3.93 (t, J=6.7 Гц, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.24 (d, J=6.7 Гц, 2H); 1.99 (bs, 1H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 157.8 (s); 133.2 (s); 133.0 (s); 130.4 (d); 129.4 (s); 127.7 (d); 127.1 (d); 123.3 (d); 118.1 (d); 102.5 (d); 62.7 (t); 55.4 (q); 36.4 (t).

Масс-спектрометрия (ESI; m/z (%)): 202(29) [M]⁺; 171(100).

Стадия G. Метансульфонат 2-(7-метоксинафталин-1-ил)этила.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии C примера 7, используя продукт из стадии F выше в качестве исходного реагента.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (d, J=9.1 Гц, 1H); 7.66 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.31-7.21 (m, 3H); 7.13 (dd, J=9.1 и 2.5 Гц, 1H); 4.47 (t, J=7.4 Гц, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.45 (d, J=7.4 Гц, 2H); 2.77 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.2 (s); 133.0 (s); 133.0 (s); 130.6 (s); 130.4 (d); 129.3 (s); 128.0 (d); 127.7 (d); 123.2 (d); 118.4 (d); 101.9 (d); 67.9 (t); 55.5 (q); 37.4 (q); 33.3 (t).

Стадия H. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии D примера 7, используя продукт из стадии G выше в качестве исходного реагента.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, J=8.9 Гц, 1H); 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H); 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, J=8.9 и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CD₃OD, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

Пример 11. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

Стадия A. 3-(7-Метоксинафталин-1-ил)пропан-1,2-диол.

Продукт, полученный в стадии D примера 10 (44 мг; 0.11 ммоль), хлорид никеля (16 мг; 0.12 ммоль) и метанол (1 мл) вводят под аргоном в герметичную колбу. После чего маленькими порциями осторожно добавляют борогидрид натрия (74 мг; 2.19 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч добавляют воду (1 мл), затем пероксид водорода (35% в воде; 1 мл) и смесь перемешивают в течение 2 ч. После чего добавляют рассол и водную фазу экстрагируют три раза при помощи этилацетата. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Выпаривание растворителей обеспечивает чистый продукт (22 мг; 86%) без потребности в дополнительной очистке.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.75 (d, J=9.1 Гц, 1H); 7.68 (d, J=8.1 Гц, 1H); 7.32-7.23 (m, 3H); 7.16 (dd, J=9.1 и 2.4 Гц, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.72-3.55 (m, 2H); 3.25-3.1 (m, 2H); 2.54 (bs, 2H, OH).

Стадия B. (7-Метоксинафталин-1-ил)ацетальдегид.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии E примера 10, используя продукт из стадии A выше вместо 4-метилбензолсульфоната 1-(2,3-дигидроксипропил)-7-метоксинафталин-2-ила.

¹H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 300.13 МГц, δ в ч./млн): 9.74 (t, J=2.6 Гц, 1H); 7.74-7.84 (m, 2H); 7.38 (d, J=6.0 Гц, 1H); 7.32 (t, J=7.5 Гц, 1H); 7.19 (dd, J=9.0 Гц и 2.4 Гц, 1H); 7.1 (d, J=2.4 Гц, 1H); 4.05 (d, J=2.6 Гц, 2H); 3.92 (s, 3H).

¹³C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl₃, 75.5 МГц, δ в ч./млн): 199.85; 158.29; 133.54; 130.44; 129.32; 129.07; 128.23; 126.83; 123.36; 118.63; 102.12; 55.36; 48.83.

Стадия C. 2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этанол.

Борогидрид натрия (38 мг; 1 ммоль) добавляют к раствору продукта из стадии B выше (20 мг; 0.1 ммоль) в этаноле (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды, смесь подвергают гидролизу посредством водного раствора 2 М HCl (2 мл) и затем перемешивают в течение 30 мин в присутствии этилацетата (1 мл). Раствор экстрагируют 4 раза при помощи этилацетата. Органические фракции объединяют, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. После выпаривания растворителя, сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке (элюант: этилацетат/петролейный

эфир 20/80) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (19.8 мг; 98%).

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (d, $J=9.1$ Гц, 1H); 7.63 (d, $J=8.1$ Гц, 1H); 7.3-7.21 (m, 3H); 7.13 (dd, $J=9.1$ и 2.6 Гц, 1H); 3.93 (t, $J=6.7$ Гц, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.24 (d, $J=6.7$ Гц, 2H); 1.99 (bs, 1H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 157.8 (s); 133.2 (s); 133.0 (s); 130.4 (d); 129.4 (s); 127.7 (d); 127.1 (d); 123.3 (d); 118.1 (d); 102.5 (d); 62.7 (t); 55.4 (q); 36.4 (t).

Масс-спектрометрия (ESI; m/z (%)): 202(29) $[\text{M}]^+$; 171(100).

Стадия D. Метансульфонат 2-(7-метоксинафталин-1-ил)этила.

Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии C примера 7, используя продукт из стадии C выше в качестве исходного реагента.

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 7.72 (d, $J=9.1$ Гц, 1H); 7.66 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.31-7.21 (m, 3H); 7.13 (dd, $J=9.1$ и 2.5 Гц, 1H); 4.47 (t, $J=7.4$ Гц, 2H); 3.92 (s, 3H); 3.45 (d, $J=7.4$ Гц, 2H); 2.77 (s, 3H).

^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CDCl_3 , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 158.2 (s); 133.0 (s); 133.0 (s); 130.6 (s); 130.4 (d); 129.3 (s); 128.0 (d); 127.7 (d); 123.2 (d); 118.4 (d); 101.9 (d); 67.9 (t); 55.5 (q); 37.4 (q); 33.3 (t).

Стадия E. N-[2-(7-Метоксинафталин-1-ил)этил]ацетамид.

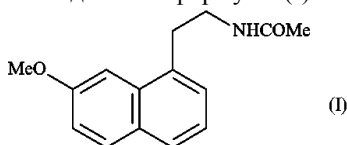
Указанный в заголовке продукт получают в соответствии со способом, описанным в стадии D примера 7, используя продукт из стадии D выше в качестве исходного реагента.

^1H ЯМР спектроскопический анализ (CD_3OD , 300.13 МГц, δ в ч./млн): 8.21 (bs, 1H); 7.74 (d, $J=8.9$ Гц, 1H); 7.65 (d, $J=8.0$ Гц, 1H); 7.52 (d, $J=2.5$ Гц, 1H); 7.31-7.2 (m, 2H); 7.11 (dd, $J=8.9$ и 2.5 Гц, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.52-3.44 (m, 2H); 3.23-3.18 (m, 2H); 1.94 (s, 3H).

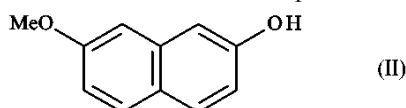
^{13}C ЯМР спектроскопический анализ (CD_3OD , 75.5 МГц, δ в ч./млн): 173.4 (s); 159.4 (s); 135.1 (s); 134.6 (s); 131.2 (d); 130.8 (s); 128.2 (d); 127.9 (d); 124.2 (d); 119.3 (d); 103.2 (d); 55.9 (q); 41.4 (t); 34.2 (t); 22.6 (q).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)

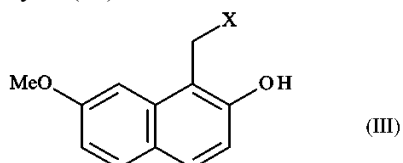


отличающийся тем, что в реакцию вводят 7-метоксинафталин-2-ол формулы (II)



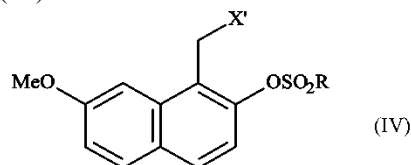
в который в положении 1 соединения формулы (II) вводят группу $-\text{CH}_2-\text{X}$, где X представляет собой группу $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

с получением соединения формулы (III)



в которой X представляет собой группу $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

причем соединение формулы (III) подвергают реакции сульфонилирования по ароматическому спирту и заместитель X соединения формулы (III) модифицируют до или после стадии сульфонилирования ароматического спирта при помощи реакций цианирования, восстановления и/или ацилирования с получением соединения формулы (IV)



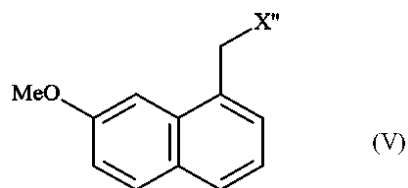
в которой X' представляет собой группу $-\text{CN}$ или $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ и R представляет собой группу $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или толуил;

причем соединение формулы (IV) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переход-

ного металла и восстановителя с получением:

или, если X' представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, непосредственно соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества;

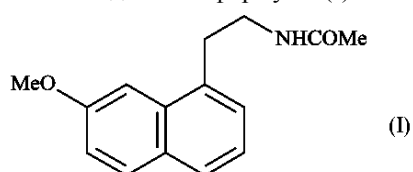
или соединения формулы (V)



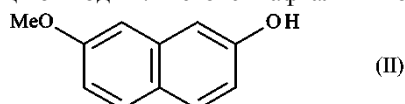
в которой X'' представляет собой группу $-\text{CN}$;

причем соединение формулы (V) подвергают реакциям восстановления и ацилирования с получением соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества.

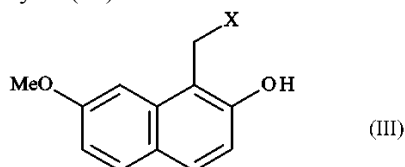
2. Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)



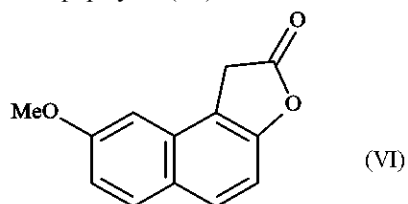
отличающийся тем, что в реакцию вводят 7-метоксинафталин-2-ол формулы (II)



в который в положении 1 соединения формулы (II) вводят группу $-\text{CH}_2\text{-X}$, в которой X представляет собой группу $-\text{CO-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$ или $-\text{CO-NH}_2$, с получением соединения формулы (III)

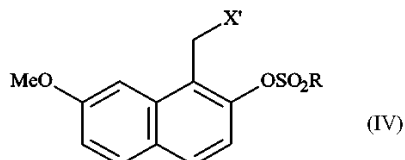


в которой X представляет собой группу $-\text{CO-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$ или $-\text{CO-NH}_2$, где превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III) осуществляют путем взаимодействия соединения формулы (II) с глиоксалем с получением соединения формулы (VI)



с последующим его взаимодействием с соединением формулы $\text{NHR}'\text{R}'$, где R' представляет собой H или группу $-\text{CH}_2\text{-Ph}$;

причем соединение формулы (III) подвергают реакции сульфонилирования по ароматическому спирту и заместитель X соединения формулы (III) модифицируют до или после стадии сульфонилирования ароматического спирта при помощи реакций восстановления и/или ацилирования с получением соединения формулы (IV)

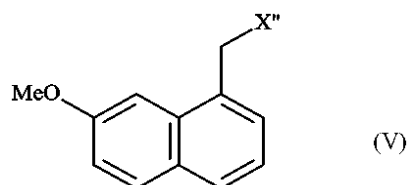


в которой X' представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CO-NH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$ и R представляет собой группу $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или толуил;

причем соединение формулы (IV) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя с получением:

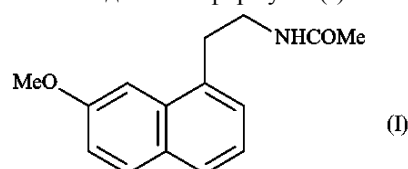
или, если X' представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, непосредственно соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества;

или соединения формулы (V)

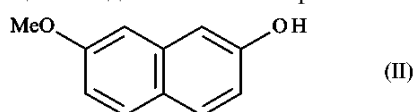


в которой X'' представляет собой группу $-CH_2-N(CH_2-Ph)_2$ или $-CO-NH_2$;
 причем соединение формулы (V) подвергают реакциям трансформации нитрила, гидрирования, восстановления и/или ацилирования с получением соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества.

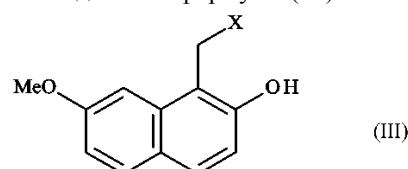
3. Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)



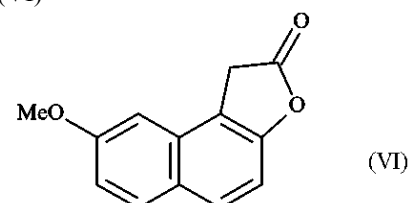
отличающийся тем, что в реакцию вводят 7-метоксинафталин-2-ол формулы (II)



в который в положении 1 соединения формулы (II) вводят группу $-CH_2-X$, в которой X представляет собой группу $-CH_2-OH$, с получением соединения формулы (III)

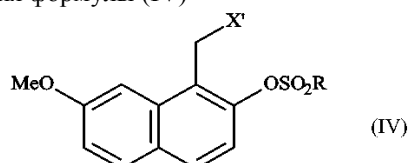


в которой X представляет собой группу $-CH_2-OH$, где превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III) осуществляют путем взаимодействия соединения формулы (II) с глиоксалем с получением соединения формулы (VI)



с последующим его взаимодействием с восстановителем;

причем соединение формулы (III) подвергают реакции сульфонилирования по ароматическому спирту и заместитель X соединения формулы (III) модифицируют до или после стадии сульфонилирования ароматического спирта при помощи реакций сульфонилирования, нуклеофильного замещения и ацилирования с получением соединения формулы (IV)

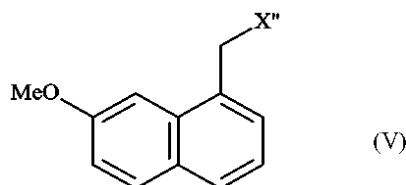


в которой X' представляет собой группу $-CH_2-OH$, $-CH_2-NH-CO-CH_3$ или (2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил и R представляет собой группу $-CH_3$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$ или толуил;

причем соединение формулы (IV) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя с получением:

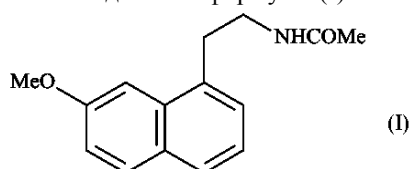
или, если X' представляет собой группу $-CH_2-NH-CO-CH_3$, непосредственно соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества;

или соединения формулы (V)

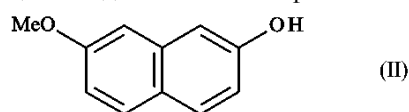


в которой X'' представляет собой группу -CH₂-OH или (2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил;
 причем соединение формулы (V) подвергают реакциям сульфонилирования, нуклеофильного замещения, восстановления и/или ацилирования с получением соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества.

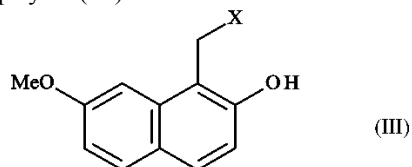
4. Способ промышленного синтеза соединения формулы (I)



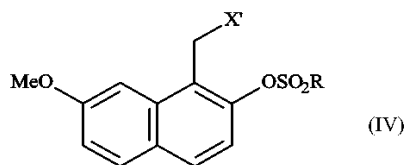
отличающийся тем, что в реакцию вводят 7-метоксинафталин-2-ол формулы (II)



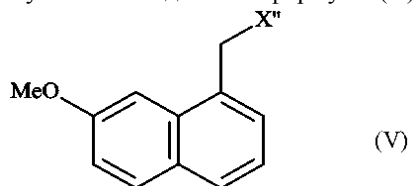
в который в положении 1 соединения формулы (II) вводят группу -CH₂-X, в которой X представляет собой группу -CH=CH₂,
 с получением соединения формулы (III)



в которой X представляет собой группу -CH=CH₂;
 причем соединение формулы (III) подвергают реакции сульфонилирования по ароматическому спирту и заместитель X соединения формулы (III) модифицируют до или после стадии сульфонилирования ароматического спирта при помощи реакции окисления и/или окислительного расщепления с получением соединения формулы (IV)



в которой X' представляет собой группу -CHO или -CH(OH)-CH₂-OH и R представляет собой группу -CH₃, -(CH₂)₂-CH₃, -CF₃ или толуил;
 причем соединение формулы (IV) подвергают реакции дезоксигенирования в присутствии переходного металла и восстановителя с получением соединения формулы (V)



в которой X'' представляет собой группу -CH₂-OH или -CH(OH)-CH₂-OH;
 причем соединение формулы (V) подвергают реакциям сульфонилирования, нуклеофильного замещения, окислительного расщепления, восстановления и/или ацилирования с получением соединения формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III) осуществляют посредством действия формальдегида и диметиламина с получением соединения формулы (III).

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III) осуществляют посредством действия аллилбромид с последующей термической перегруппировкой с получением соединения формулы (III).

7. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что соединение формулы (III) получают способом по п.5 или 6.

8. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что при превращении соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) стадию сульфонирования осуществляют посредством действия сульфохлорида, сульфонового ангидрида или сульфониимида.

9. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) состоит из стадии сульфонирования ароматического спирта с последующей модификацией группы X в соответствии с любым из пп.1-4, где X является таким, как определен в формуле (III).

10. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (IV) состоит в модификации группы X в соответствии с любым из пп.1-4, после чего следует стадия сульфонирования ароматического спирта, где X является таким, как определен в формуле (III).

11. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что соединение формулы (III) получают способом по одному из пп.8-10.

12. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) осуществляют в присутствии никеля и гидрида.

13. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) осуществляют в присутствии палладия и водорода.

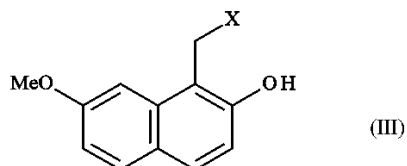
14. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (V) осуществляют в присутствии палладия и щелочно-земельного металла.

15. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (IV), в которой X' представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, в соединение формулы (I) осуществляют в присутствии никеля и гидрида.

16. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (IV), в которой X' представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, в соединение формулы (I) осуществляют в присутствии палладия и водорода.

17. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (IV), в которой X' представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, в соединение формулы (I) осуществляют в присутствии палладия и щелочно-земельного металла.

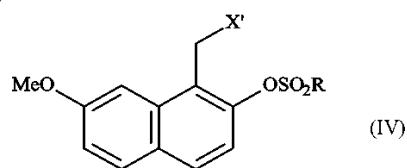
18. Соединение формулы (III)



в которой X представляет собой группу $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH=CH}_2$ или $-\text{CO-NH}_2$.

19. Применение соединения формулы (III) по п.18 в синтезе агомелатина формулы (I) согласно способу по любому из пп.1-4.

20. Соединение формулы (IV)



в которой X' представляет собой группу $-\text{CN}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OH}$ или (2,5-диоксопирролидин-1-ил)метил и R представляет собой группу $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или толуил.

21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из трифторметансульфонат 1-(цианометил)-7-метоксинафталин-2-ила;

4-метилбензолсульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;

трифторметансульфонат 1-[2-(дибензиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;

пропан-1-сульфонат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;

пропан-1-сульфонат 1-[2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил]-7-метоксинафталин-2-ила;

4-метилбензолсульфонат 1-(2-гидроксиэтил)-7-метоксинафталин-2-ила;

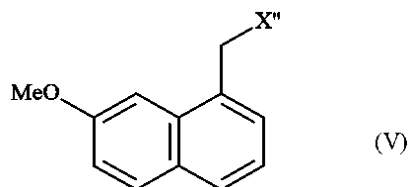
4-метилбензолсульфонат 1-(2-амино-2-оксоэтил)-7-метоксинафталин-2-ила;

4-метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(2-оксоэтил)нафталин-2-ила;

4-метилбензолсульфонат 1-(2,3-дигидроксипропил)-7-метоксинафталин-2-ила.

22. Применение соединения формулы (IV) по п.20 или 21 в синтезе агомелатина формулы (I) согласно способу по любому из пп.1-4.

23. Соединение формулы (V)



которое представляет собой

1-[2-(7-метоксинафталин-1-ил)этил]пирролидин-2,5-дион;

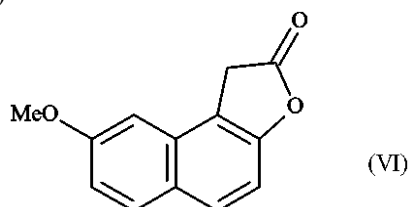
3-(7-метоксинафталин-1-ил)пропан-1,2-диол.

24. Применение соединения формулы (V) по п.23 в синтезе агомелатина формулы (I) согласно способу по любому из пп.1-4.

25. (2-Гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетонитрил, 4-метилбензолсульфонат 7-метокси-1-(2-{{(4-метилфенил)сульфонил}окси}этил)нафталин-2-ила, пропан-1-сульфонат 7-метокси-1-{2-[(пропилсульфонил)окси]этил}нафталин-2-ила и ацетат 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила.

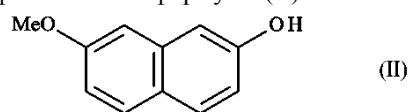
26. Применение (2-гидрокси-7-метоксинафталин-1-ил)ацетонитрила, 4-метилбензолсульфоната 7-метокси-1-(2-{{(4-метилфенил)сульфонил}окси}этил)нафталин-2-ила, пропан-1-сульфоната 7-метокси-1-{2-[(пропилсульфонил)окси]этил}нафталин-2-ила и ацетата 1-[2-(ацетиламино)этил]-7-метоксинафталин-2-ила по п.25 в синтезе агомелатина формулы (I) согласно способу по любому из пп.1-4.

27. Соединение формулы (VI)



28. Применение соединения формулы (VI) по п.27 в синтезе агомелатина формулы (I) согласно способу по п.2 или 3.

29. Применение 7-метоксинафталин-2-ола формулы (II)



в синтезе агомелатина формулы (I) согласно способу по любому из пп.1-4.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2