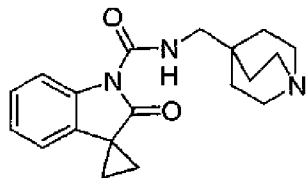


Даний винахід стосується похідних оксіндолу. Дані сполуки мають селективну агоністичну активність по відношенню до 5-HT₄ рецептора. Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, способу лікування і застосування, включаючи вказані вище похідні, для лікування хворобливих станів, опосередкованих активністю 5-HT₄ рецептора; зокрема, агоністичної активності по відношенню до 5-HT₄ рецептора. Взагалі кажучи, виявлено, що агоністи 5-HT₄ рецептора виявляються застосовними для лікування безлічі хвороб, таких як рефлюксна гастроєзофагеальна хвороба, шлунково-кишкове захворювання, розлад рухової функції шлунка, невиразкова диспепсія, функціональна диспепсія, синдром подразненої товстої кишки (IBS), констипація, диспепсія, езофагіт, гастроєзофагеальна хвороба, нудота, захворювання центральної нервової системи, хвороба Альцгеймера, розлад пізнавальної здатності, блювота, мігрень, неврологічне захворювання, біль, серцево-судинні розлади, серцева недостатність, серцева аритмія, цукровий діабет і синдром задухи [див. TIPS, 1992, 13, 141; Ford A. P. D. W. et al., Med. Res. Rev., 1993, 13, 633; Gullikson G. W. et al., Drug Dev. Res., 1992, 26, 405; Richard M. Eglen et al, TIPS, 1995, 16, 391; Bockaert J. Et al., CNS Drugs, 1. 6; Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913; Kaumann A. et al., Naunyn-Schmiedeberg's. 1991, 344, 150; i Romanelli M. N. et al.. Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913].

В US 5399562A описують сполуки індолону як агоністи або антагоністи 5-HT₄ і/або антагоністи 5-FIT₃. Головним чином, сполуки, що представляються нижченаведеною формулою, описані як приклад 5:



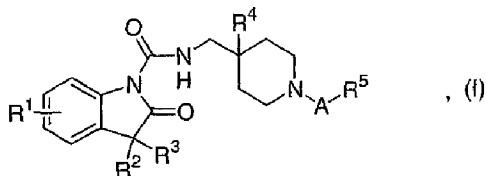
Сполука А.

Існує необхідність в отриманні нових агоністів 5-HT₄, які розглядають як передбачувані лікарські засоби високої якості. Зокрема, переважні сполуки повинні міцно зв'язуватися з 5-HT₄ рецептором, виявляючи при цьому низький афінитет по відношенню до інших рецепторів, і виявляти функціональну активність як агоністи. Вони повинні добре адсорбуватися з шлунково-кишкового тракту, бути метаболічно стійкими і мати сприятливі фармакокінетичні властивості. Коли мішенню є рецептори центральної нервової системи, вони повинні вільно перетинати гематоенцефалічний бар'єр, а коли мішенню, що селективно вибирається, є рецептори периферичної нервової системи, вони не повинні перетинати гематоенцефалічний бар'єр. Вони повинні бути нетоксичними і мати мало побічних ефектів. Більш того, ідеальний передбачуваний лікарський засіб буде знаходитися в такій фізичній формі, яка є стійкою, негігроскопічною і легко утворює суміші.

У даному винаході, було виявлено, що заміна хінуклідінового циклу піперидиновим циклом значно підвищує агоністичну активність по відношенню до 5-HT₄.

Тому, як було із здивуванням виявлено, сполуки по винаходу, якщо порівнювати з попереднім рівнем техніки, мають більш високу селективну агоністичну активність по відношенню до 5-HT₄. І, таким чином, вони є застосовними при лікуванні хворобливих станів, опосередкованих 5-HT₄ активністю, таких як рефлюксна гастроєзофагеальна хвороба, шлунково-кишкове захворювання, розлад рухової функції шлунка, невиразкова диспепсія, функціональна диспепсія, синдром подразненої товстої кишки (IBS), констатація, диспепсія, езофагіт, гастроєзофагеальна хвороба, нудота, захворювання центральної нервової системи, хвороба Альцгеймера, розлад пізнавальної здатності, блювота, мігрень, неврологічне захворювання, біль, серцево-судинні розлади, серцева недостатність, серцева аритмія, цукровий діабет і синдром задухи (надалі ці захворювання позначають як «5-HT₄ хвороби»).

Даний винахід пропонує сполуку нижченаведеної формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

А представляє C₁-C₄ алкіленову групу, вказана алкіленова група є незампненою або заміщеною 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C₁-C₄ алкільної групи, гідроксизаміщеної C₁-C₄ алкільної групи і C₁-C₂ алкоксизаміщеної C₁-C₄ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть необов'язково утворювати місточковий зв'язок з отриманням 3-6-членного кільця, яке є незаміщеним або заміщеним гідроксигрупою або карбоксигрупою;

R¹ представляє атом водню, атом галогену або C₁-C₄ алкільну групу;

R² і R³ незалежно представляють метильну або етильну групу, або R² і R³ можуть разом утворювати C₂-C₄ алкіленовий місточковий зв'язок з отриманням 3-5-членного кільця,

R⁴ представляє атом водню, атом галогену або гідроксигрупу; і

R⁵ представляє гідроксигрупу, карбоксигрупу, тетразолільну групу, (5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)групу або (5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)групу.

Крім того, даний винахід пропонує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, з яких кожна сполука описана в цьому документі, для отримання лікарського засобу для лікування стану, опосередкованого модулюючою активністю 5-HT₄; зокрема, агоністичною активністю до 5-HT₄.

Переважно, що даний винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, кожна з яких описана в цьому документі, для отримання лікарського засобу для лікування

хвороб, що вибираються з 5-НТ₄ хвороб.

Крім того, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, кожна з яких описана в цьому документі, разом з фармацевтично прийнятним носієм вказаної сполуки.

Крім того, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, кожна з яких описана в цьому документі, разом з фармацевтично прийнятним носієм вказаної сполуки і ще одним фармакологічно активним агентом.

Додатково, даний винахід пропонує спосіб лікування стану, опосередкованого модулюючою активністю 5-НТ₄, у ссавців, який включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, кожна з яких описана в цьому документі.

Приклади станів, опосередкованих модулюючою активністю 5-НТ₄, включають, крім інших, 5-НТ₄ хвороби.

Сполуки за даним винаходом можуть демонструвати меншу токсичність, хорошу всмоктуваність, розподіл в організмі, хорошу розчинність, меншу здатність до зв'язування білка, що відрізняється від кислотного насоса, меншу взаємодію з іншими лікарськими засобами, і задовільну метаболічну стійкість.

У сполуках по даному винаходу:

де А являє собою С₁-С₄ алкіленову групу. Дана С₁-С₄ алкіленова група може бути групою з прямим ланцюгом, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, де приклади включають, крім інших, метилен, етилен, триметилен і тетраметилен. Переважними з них є метилен або етилен; етилен є більш переважним.

Там, де R² і R³ утворюють С₂-С₄ алкіленовий місточковий зв'язок з отриманням 3-5-членного кільця, це 3-5-членне кільце може являти собою циклоалкільну групу, що має від трьох до п'яти атомів вуглецю, де приклади включають, крім інших, циклопропіл, циклобутил і циклопентил. Переважним з них є циклопентил.

Там, де R¹ і R⁴ являють собою атом галогену, що є атомом фтору, хлору, броду або йоду. Переважними з них є атом фтору і атом хлору. Більш переважним є атом фтору.

Там, де R¹ і замісник А являють собою С₁-С₄ алкільну групу, ця С₁-С₄ алкільна група може бути групою з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, де приклади включають, крім інших, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил. Переважними з них є метил або етил; більш переважним для R¹ є метил.

Там, де замісник А є гідроксизаміщеною С₁-С₄ алкільною групою, він являє собою вказану С₁-С₄ алкільну групу, заміщену гідрокси, де приклади включають, крім інших, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл, 2-гідрокси-1-метилетил, 4-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 2-гідроксибутил, 3-гідрокси-2-метилпропіл і 3-гідрокси-1-метилпропіл. Переважними з них є гідроксіалкільні групи, що мають від 1 до 3 атомів вуглецю, більш переважними є гідроксиметил, 2-гідроксіетил, і 2-гідроксипропіл.

Там, де замісник А є С₁-С₂ алкоксизаміщеною С₁-С₄ алкільною групою, він являє собою вказану С₁-С₄ алкільну групу, метокси- або етоксизаміщену, де приклади включають, крім інших, метоксиметил, етоксиметил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил, 1-метоксіетил, 3-метоксипропіл, 3-етоксипропіл, 2-метоксипропіл, 2-метокси-1-метилетил, 4-метоксибутил, 4-етоксибутил, 3-метоксибутил, 2-метоксибутил, 3-метокси-2-метилпропіл і 3-метокси-1-метилпропіл. Переважними з них є, алкілоксіалкільні групи, що мають від 2 до 4 атомів вуглецю; більш переважними є метоксиметил, 2-метоксіетил і 3-метоксипропіл.

Там, де 2 із замісників А утворюють місточковий зв'язок з отриманням 3-6-членного кільця, де кільце може являти собою циклоалкільну або гетероциклічну групу, де приклади включають циклопропіл, циклопентил, пиклобутил, циклогексил, метилциклопропіл, етилциклопропіл, метилциклобутил, метилциклопентил, метилциклогексил, етилциклогексил, гідроксициклопропіл, гідроксициклобутил, гідроксициклопентил, гідроксициклогексил, метоксициклопропіл, метоксициклобутил, метоксициклопентил, метоксициклогексил, тетрагідрофурил і тетрагідропіраніл, переважно, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метоксициклогексил і тетрагідропіраніл. і, найбільш переважно, циклобутил, циклопентил, циклогексил і тетрагідропіраніл.

Терміни "терапія" і "лікування", що використовуються тут, означають цілюще, паліативне і профілактичне лікування, що включає повернення до попереднього стану, полегшення, пригнічення прогресу розладу або запобігання розладу або стану, до якого застосовний цей термін, або одного або декількох симптомів такої о розладу або стану.

Переважними сполуками за даним винаходом є такі сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної їх солі, кожна з яких описана тут, де:

(А) А являє собою С₁-С₂ алкіленову групу. Вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною 1-4 замісниками, що незалежно вибираються з групи, що складається з С₁-С₄ алкільної групи, гідроксизаміщеної С₁-С₄ алкільної групи і С₁-С₂алкоксизаміщеної С₁-С₄ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть необов'язково утворювати місточковий зв'язок з отриманням 3-6-членного кільця R¹ предстваяяс атом водню, атом галогену або С₁-С₄ алкільну групу; R² і R³ являють собою метильну групу, або R² і R³ можуть разом утворювати тетраметиленовий місточковий зв'язок з отриманням 5-членного кільця; R⁴ представляє атом водню, атом галогену або гідроксигрупу; а R⁵ представляє гідроксигрупу, карбоксигрупу, тетразолільну групу, (5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)групу або (5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)групу.

(В) А являє собою С₁-С₂ алкіленову групу. Вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною і або 2 замісниками, що незалежно вибираються з групи, що складається з С₁-С₄ алкільної групи, гідроксизаміщеної С₁-С₄ алкільної групи і С₁-С₂алкоксизаміщеної С₁-С₄ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть необов'язково утворювати місточковий зв'язок з отриманням 3-6-членного кільця. R¹ являє собою атом водню або атом галогену; R² і R³ являють собою метильну групу, або R² і R³ можуть разом утворювати тетраметиленовий місточковий зв'язок з отриманням 5-членного кільця; R⁴ є атомом водню; а R⁵ являє собою карбоксигрупу, тетразолільну групу, (5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)групу або (5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)групу;

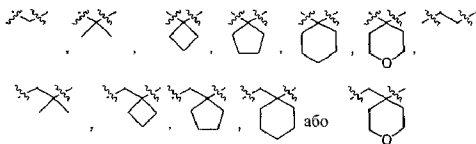
(С) А являє собою С₁-С₂ алкіленову групу. Вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною 2 замісниками, що незалежно вибираються з групи, що складається з С₁-С₄ алкільної групи, гідроксизаміщеної С₁-С₄ алкільної групи і С₁-С₂ алкоксизаміщеної С₁-С₄ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть

замісниками, що незалежно вибираються з групи, що складається з C₁-C₄ алкільної групи, гідроксизаміщеної C₁-C₄ алкільної групи і C₁-C₂ алкоксизаміщеної C₁-C₄ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть необов'язково утворювати місточковий зв'язок з отриманням 3-6-членного кільця.

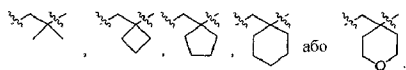
(c) А являє собою C₁-C₂ алкіленову групу. Вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною 2 замісниками, що незалежно вибираються з групи, що складається з C₁-C₄ алкільної групи і гідроксизаміщеної C₁-C₄ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть необов'язково утворювати місточковий зв'язок з отриманням 3-6-членного кільця.

(d) А являє собою C₁-C₂ алкіленову групу. Вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною 2 замісниками, що незалежно вибираються з групи, що складається з C₁-C₂ алкільної групи і гідроксизаміщеної C₁-C₂ алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть необов'язково утворювати місточковий зв'язок з отриманням 4-6-членного кільця. R¹ являє собою атом водню або атом фтору;

(e) А являє собою



(f) А являє собою



(g) R¹ являє собою атом водню або атом галогену;

(h) R¹ являє собою атом водню або атом фтору;

(i) R² і R³ являють собою метильну групу, або R² і R³ можуть разом утворювати тетраметиленовий місточковий зв'язок з отриманням 5-членного кільця;

(j) R² і R³ являють собою метильну групу;

(k) R⁴ являє собою атом водню;

(l) R⁵ являє собою карбоксигрупу, тетразолільну групу, (5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)групу або (5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)групу;

(m) R⁵ являє собою карбоксигрупу або тетразолільну групу.

З цих класів сполук будь-яка комбінація із сполук від (a) до (m) також є переважною.

В одному варіанті здійснення винаходу пропонують сполуку, що вибирається з групи, що складається з:

1-[[4-((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти;

1-[[4-((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти;

3-[4-((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанової кислоти;

і їх фармацевтично прийнятна сіль.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (l) включають кислотну-адитивні солі і основно-адитивні солі (включаючи бісолі).

Придатні кислотно-адитивні солі утворюють з кислот, які дають нетоксичні солі. Приклади включають нижченаведені солі: ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, кольцамаат, едисилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, піроглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, танат, тартрат, тозилат, трифторацетат і ксинофоат.

Придатні основні солі утворюють з основ, які дають нетоксичні солі. Приклади включають себе солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, дюламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, гометаміну і цинку.

Огляд по придатних солях, можна знайти в "Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (l) може бути легко отримана змішуванням разом в належній кількості розчинів сполуки формули (l) і бажаної кислоти або основи. Сіль можна осаджувати з розчину і збирати фільтруванням; або можна отримати випарюванням розчинника. Ступінь іонізації солі може мінятися від повністю іонізованої, до неіонізованої.

Сполуки по винаходу можуть знаходитися як в несольватованій, так і в сольватованій формах. Термін "сольват" використовують тут для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку за винаходом і одну або декілька фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанолу. Термін «гідрат» використовують, якщо вказаним розчинником є вода.

Фармацевтично прийнятні сольвати, згідно з винаходом, включають гідрати і сольвати, в яких захоплений при кристалізації розчинник, може бути заміщений ізотопом, наприклад, D₂O, d₆-анетОН, d₆-ДМСО.

Включеними в об'єм винаходу є і такі комплекси, як клатрати-комплекси включення лікарський засіб-хазяїн, в яких, в протилежність згаданим вище сольватам, лікарський засіб і хазяїн присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також включеними в об'єм винаходу є комплекси лікарського засобу, що містить два або декілька органічних і/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Отримані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Огляд по таких комплексах можна знайти в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 Haleblan (August

1975).

Надалі всі посилання на сполуку формули (I) включають посилання на її солі і комплекси і на сольвати і комплекси її солей.

Термін "сполука за винаходом" або "сполуки за винаходом" означає, якщо не обумовлено інакше, сполуку формули (I), визначену вище, її полі морфи, пролікарські засоби і ізомери (включаючи оптичні, геометричні і таутомерні ізомери), визначені далі, і мічені ізотопами сполуки формули (I).

Також в об'єм винаходу входять так звані «пролікарські засоби» сполук формули (I). Таким чином, деякі похідні сполук формули (I), які самі по собі можуть мати незначну фармакологічну активність або зовсім не мати її, можуть при введенні всередину або нанесенні на тіло самі перетворюватися в сполуки формули (I), що мають необхідну активність, наприклад, за допомогою гідролітичного розщеплення. Такі похідні позначають як "пролікарські засоби". Додаткову інформацію по використанню пролікарських засобів можна знайти в [«Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) і «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)].

Пролікарські засоби за винаходом можуть, наприклад, бути отримані заміною відповідних присутніх в сполуках формули (I) функціональних груп на певні частини, відомі фахівцям в даній галузі як «прочастини», описані, наприклад, в "Design of Prodrugs" N Bundgaard (Elsevier, 1985). Деякі приклади пролікарських засобів по винаходу включають:

(i) коли сполука формули (I) містить функціональну групу карбонової кислоти (карбоксылну групу) (-COOH), її складний ефір, наприклад, виходить при заміні атома водню (C₁-C₈) алкілом:

(ii) коли сполука формули (I) містить функціональну групу спирту (-OH), її простий ефір, наприклад, виходить при заміні атома водню (C₁-C₈) алканоліоксиметилом.

Додаткові приклади замінюючих груп, відповідно до вищенаведених прикладів і прикладів інших типів пролікарських засобів, можуть бути знайдені у вказаних вище посиланнях.

В результаті, окремі сполуки формули (I) можуть самі поводитися як пролікарські засоби для інших сполук формули (I).

Сполуки формули (I), що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю, можуть знаходитися в формі двох або більше стереоізомерів. Коли сполука містить, наприклад, кетогрупу або оксим або ароматичну частину, то таутомерна ізомерія ("таутомерія") може мати місце. Звідси слідує, що окрема сполука може виявляти більше за один вид ізомерії.

Всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполуки формули (I), включаючи сполуки, що демонструють більше одного виду ізомерії, і суміш одного або декількох ізомерів входять в об'єм даного винаходу. Включені також кислотно-адитивні або основно-адитивні солі, у яких протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічні, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Даний винахід включає всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопами сполуки формули (I), де один або декілька атомів замінені атомами, що мають такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі.

Приклади ізоотопів, придатних для включення в сполуки по винаходу включають ізотопи водню, такі як ²H і ³H; вуглецю, такі як ¹¹C, ¹³C і ¹⁴C; хлору, такі як ³⁶Cl; фтору, такі як ¹⁸F, йоду, такі як ¹²³I і ¹²⁵I; азоту, такі як ¹³N і ¹⁵N; кисню, такі як ¹⁵O, ¹⁷O і ¹⁸O; фосфору, такі як ³²P, і сірки, такі як ³⁵S.

Деякі мічені ізотопами сполуки формули (I), наприклад, сполуки, що включають радіоактивний ізоотоп, застосовні при дослідженнях по розподілу в лікарському засобі і/або в тканині субстрату. Радіоактивні ізоотопи тритію, тобто, ³H, і вуглецю-14, тобто, ¹⁴C, є особливо використовуваними для цих цілей, в зв'язку з легкістю їх впровадження і наявністю способів їх виявлення.

Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, ²H, може дати деякі терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стійкості, наприклад, збільшений in vivo період напіввиведення або знижені вимоги по дозуванню, і, тому може виявитися переважним в деяких обставинах.

Заміщення ізотопами, що випускають позитрони, такими як ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O і ¹³N, може бути використане при аналізах топографії позитронного випромінювання (PET) для дослідження залучення рецепторів субстрату.

Мічені ізотопами сполуки формули (I) звичайно можуть бути отримані по загальноприйнятих методиках, відомих фахівцям в даній галузі, або використовуючи способи, аналогічні способам, описаним в супровідних прикладах і способах отримання, що використовують відповідні мічені ізотопами реагенти замість реагентів, що не містять ізоотопних міток, які використовувалися раніше.

Всі сполуки формули (I) можуть бути отримані по методиках, представлених в описі основних способів, наведеному нижче; або за допомогою конкретних способів, описаних в розділі, що стосується прикладів, а також в розділі, що стосується способів отримання, або шляхом стандартної їх модифікації. Даний винахід також охоплює будь-який (один або декілька) з цих способів отримання сполук формули (I), в доповнення до будь-яких нових інтермедіатів, що там використовуються.

Загальний синтез

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані великою кількістю добре відомих способів отримання сполук цього типу, наприклад, показаних в нижченаведених способах від A до I.

Нижченаведені способи A і B ілюструють отримання сполук формули (I). Способи від C до I ілюструють отримання різних інтермедіатів.

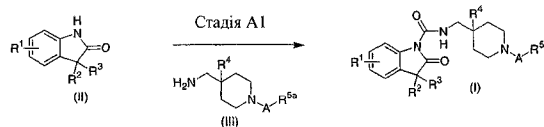
Доти, поки не обумовлено інакше, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ і A в нижченаведених способах є такими, як визначено вище. Термін "захисна група", що використовується далі, означає гідрокси-, карбокси- або амінозахисну групу, яку звичайно вибирають з гідрокси-, карбокси- або амінозахисних груп, описаних в Protective Groups in Organic Synthesis, edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Всі вихідні речовини в нижченаведених основних синтезах можуть бути комерційно доступними або отримані звичайними способами, відомими фахівцям в даній галузі, такими як описані в [Howard, Harry R. et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 143; Joensson, N et al., Acta Chem. Scand. Ser. Y, 1974, 28, 225; Robertson, David W et al., J Med. Chem., 1986, 29, 1832; Quallich,

George J et al.. Synthesis, 1993. 351], опис яких включений в цей документ у вигляді посилання.

Спосіб А

Спосіб ілюструє отримання сполуки формули (I).

Реакційна схема А



У реакційній схемі А, замісник R^{5a} являє собою R⁵, визначений вище, або групу формули COOR⁶, де R⁶ являє собою карбоксизахисну групу.

Термін "карбоксизахисна група", що використовується тут, означає захисну групу, здагну до відщеплення внаслідок хімічного впливу, такого як гідрогеноліз, гідроліз, електроліз або фотоліз; такі карбоксизахисні групи описані в [Protective Groups in Organic Synthesis, edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999)]. Стандартні карбоксизахисні групи включають, крім інших, метил, етил, т-бутил, метоксиметил, 2,2,2-трихлоретил, бензил, дифенілметил, триметилсиліл, т-бутилдиметилсиліл і аліл. З цих груп, т-бутил, етил або метил є переважними.

Стадія А1

На цій стадії необхідну сполуку формули (I) за даним винаходом отримують карбонілуванням сполуки формули (II) сполукою формули (III). Сполука формули (II) є комерційно доступною або може бути отримана способами С і D, запропонованими нижче. Сполука формули (III) може бути отримана способами від Е до G, запропонованими нижче.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і він здатний розчиняти реагенти, принаймні, в деякій мірі. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і нітробензол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; і аміди, такі як N,N-диметилформамід і N,N-диметилацетамід. З цих розчинників дихлорметан є переважним.

Не існує також особливих обмежень на природу карбонілуєчих агентів, що використовуються, і тут однаково може бути використаний будь-який карбонілуєчий агені, що звичайно застосовується в реакціях такого типу. Приклади таких карбонілуєчих агентів включають, крім інших, похідне імідазолу, таке як N,N'-карбонілдіімідазол (CDI); хлорформіат, такий як трихлорметилхлорформіат і 4-нітрофенілхлорформіат; сечовину і трифосген. З цих агентів 4-нітрофенілхлорформіат є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких факторів, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в переважних умовах, описаних вище, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

У випадку, коли R^{5a} являє собою групу формули -COOR⁶, для отримання карбоксигрупи здійснюють реакцію для видалення захисту. Ця реакція детально описана в роботі [T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999)]; яка включена тут у вигляді посилання. Нижченаведене ілюструє типову реакцію з участю захисної т-бутильної групи.

Реакцію видалення захисту звичайно переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на реагенти, що використовуються, і він здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; і ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і нітробензол. З цих розчинників галогеновані вуглеводні є переважними.

Реакцію видалення захисту здійснюють в присутності кислоти. Не існує також особливих обмежень на природу кислот, що використовуються; і будь-яка кислота, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використана. Приклади таких кислот включають, крім інших, такі кислоти, як хлористоводнева кислота, оцтова кислота п-толуолсульфокислота або трифтороцтова кислота. З них, трифтороцтова кислота є переважною.

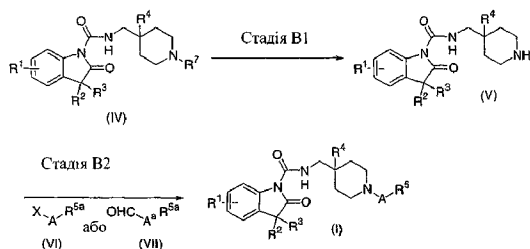
Реакцію видалення захисту можна здійснювати в присутності акцептора радикалів. Не існує також особливих обмежень на природу акцептора радикалів, що використовується, і будь-який акцептор радикалів, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використаний. Приклади таких акцепторів радикалів включають, крім інших, HBr, диметилсульфоксид або (CH₃CH₂)₃SiH. З них (CH₃CH₂)₃SiH є переважним.

Реакція видалення захисту може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в переважних умовах, описаних вище, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин як правило, буде достатнім.

Спосіб В

Спосіб ілюструє отримання сполуки формули (I).

Реакційна схема В



На реакційній схемі В, замісник R^{5a} визначений вище; R^7 є амінозахисною групою, A^a являє собою групу А, визначену вище, або C_1 - C_3 алкіленову групу, вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною 1-4 замісниками, незалежно вибираними з групи, що складається з атома галогену, C_1 - C_4 алкільної групи, гідроксизаміщеної C_1 - C_4 алкільної групи і C_1 - C_2 алкоксизаміщеної C_1 - C_4 алкільної групи, де 2 з вказаних замісників можуть, необов'язково, разом з атомами вуглецю утворювати 3-6-членне кільце; а Х являє собою атом галогену, такий як атом йоду, атом хлору або атом бром.

Термін "амінозахисна група", що використовується тут, означає захисну групу, здатну до відщеплення хімічними засобами, такими як гідрогеноліз, гідроліз, електроліз або фотоліз. Такі амінозахисні групи описані в [Protective Groups in Organic Synthesis, edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999)]. Звичайні амінозахисні групи включають, крім інших, бензил, $C_2H_5O(C=O)-$, $CH_3(C=O)-$, т-бутилдиметилсиліл, т-бутилдифенілсиліл, бензилоксикарбоніл і т-бутоксикарбоніл. З цих груп т-буоксикарбоніл є переважним.

Стадія В1

На цій стадії, сполуку формули (V) отримують за допомогою видалення захисту сполуки формули (IV), яка може бути отримана, наприклад, способом, аналогічним способу, описаному в способі А для отримання сполуки формули (I) із сполуки формули (II). Цей спосіб видалення захисту детально описаний в T. W. Greene et al. [Protective Groups in Organic Synthesis, 494-653, (1999)]; опис включений в даний документ у вигляді посилання. Нижченаведене ілюструє типовий спосіб з участю т-бутоксикарбонільної захисної групи.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; і спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол. З цих розчинників спирти є переважними.

Реакцію здійснюють в присутності кислоти. Не існує також особливих обмежень на природу кислот, що використовуються; і будь-яка кислота, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використана. Приклади таких кислот включають, крім інших, такі кислоти, як хлористоводнева або трифтороцтова кислота. З них хлористоводнева кислота є переважною.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, $0^\circ C$ до, приблизно, $100^\circ C$. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в переважних умовах, описаних вище, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин як правило, буде достатнім.

Стадія В2

На цій стадії необхідну сполуку формули (I) отримують (B2-a) поєднанням сполуки формули (V), що отримується як описано для стадії В1, із сполукою формули (VI) або шляхом відновного амінування (B2-b) сполуки формули (V) сполукою формули (VII).

(B2-a) Поєднання із сполукою формули (VI):

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; аміни, такі як N-метилморфолін, триетиламін, трипропіламін, трибутиламін, діізопропілетиламін, дициклогексиламін, N-метилпіперидин, N-метилпіролідін, піридин, 4-піролідинопіридин, N,N-диметиланілін і N,N-діетиланілін; і аміді, такі як N,N-диметилформамід і N,N-диметилацетамід. З них, N,N-диметилформамід або N,N-метилпіролідін є переважними.

Реакцію здійснюють в присутності основи. Не існує також особливих обмежень на природу основ, що використовуються; і будь-яка основа, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використана. Приклади таких основ включають, крім інших, аміни, такі як N-метилморфолін, триетиламін, трипропіламін, трибутиламін, діізопропілетиламін,

дициклогексиламін, N-метилпіперидин, піридин, 4-піролідинопіридин, піколін, 4-(1',K-диметиламіно)піридин, 2,6-ди(т-бутил)-4-метилпіридин, хінолін, N,N-диметиланілін і N,N-діетиланілін, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан(OABCO) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU); гідриди лужних металів, такі як гідрид літію, гідрид натрію і гідрид калію; і алкоксиди лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію, т-бутилат калію. Переважним з них є діізопропілетиламін.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і

вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 120°C. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 48 годин, як правило, буде достатнім.

(B2-b) Відновне амінування:

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол; оцтову кислоту і воду. З цих розчинників галогеновані вуглеводні є переважними.

Реакцію здійснюють в присутності відновника. Не існує також особливих обмежень на природу відновників, що використовуються, і будь-який відновник, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використаний. Приклади такого відновника включають, крім інших, боргідрид натрію, ціаноборгидрид натрію і триацетоксиборгидрид натрію. З них, триацетоксиборгидрид натрію є переважним. Необхідна для реакції кількість відновника також може змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при здійсненні реакції в переважних умовах, співвідношення хімічних еквівалентів відновника і вихідної речовини, що дорівнює 1:3, буде, як правило, достатнім.

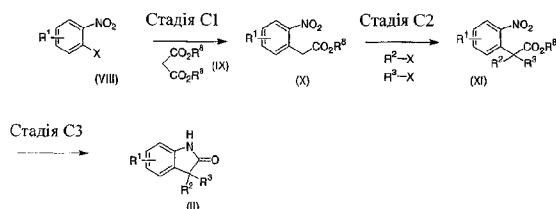
Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, -20°C до, приблизно, 60°C. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

У випадку, коли R^{5a} являє собою групу сполук, що відповідають формулі -COOR⁶, отримання карбоксигрупи буде супроводжуватися реакцією видалення захисної групи. Реакція може бути здійснена в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії A1 способом A.

Спосіб C

Нижченаведене ілюструє отримання сполук формули (II).

Реакційна Схема C



На реакційній схемі C, R⁸ являє собою C₁-C₄ алкільну групу, переважно, метильну або етильну; а замісник X визначений вище.

Стадія C1

На цій стадії, сполуку формули (X) отримують (C1-a) поєднанням сполуки формули (VIII) і сполуки формули (IX) з подальшим (C1-b) декарбоксілюванням отриманої сполуки. Сполука формули (VIII) і сполука формули (IX) комерційно доступні.

(C1-a) Поєднання із сполукою формули (VIII)

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти; і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і сульфолан. З цих розчинників, N,N-диметилсульфоксид є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності основи. Також, не існує особливих обмежень на природу основ, що використовуються, і будь-яка основа, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використана. Приклади таких основ включають гідриди лужних металів, такі як гідрид літію, гідрид натрію і гідрид калію; алкоксиди лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію, т-бутилат калію, карбонати лужних металів, такі як карбонат літію, карбонат натрію і карбонат калію; і аміди лужних металів, такі як амід літію, амід натрію, амід калію, діізопропіламід літію, діізопропіламід калію, діізопропіламід натрію, біс(триметилсиліл)амід літію і біс(триметилсиліл)амід калію. З них переважним є гідрид натрію.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 20°C до, приблизно, 200°C. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 10 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

(C1-b) Декарбоксілювання

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти; і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і сульфолан. З цих розчинників, N,N-диметилсульфоксид є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності галогеніду металу і води. Не існує особливих обмежень на природу галогеніду металу, що використовується при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції, принаймні, до деякої міри. Приклади галогеніду металу включають хлорид літію, хлорид калію, хлорид натрію і йодид натрію. З них переважним є хлорид літію.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 50°C до, приблизно, 200°C. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 10 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія C2

На цій стадії, сполуку формули (XI) отримують алкілуванням сполуки формули (X) сполуками формул R²-X і R³-X.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти; і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і сульфолан. З цих розчинників, N,N-диметилформамід є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності основи. Також, не існує особливих обмежень на природу основ, що використовуються; і будь-яка основа, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використана. Приклади таких основ включають гідриди лужних металів, такі як гідрид літію, гідрид натрію і гідрид калію; алкоксиди лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію, т-бутилат калію; карбонати лужних металів, такі як карбонат літію, карбонат натрію і карбонат калію; аміди лужних металів, такі як амід літію, амід натрію, амід калію, діізопропіламід літію, діізопропіламід калію, діізопропіламід натрію, біс(триметилсиліл)амід літію і біс(триметилсиліл)амід калію; і органічні сполуки літію, такі як н-бутиллітій, втор-бутиллітій, т-бутиллітій і феніллітій. З них, переважним є гідрид натрію або н-бутиллітій.

Реакцію можуть провести в присутності або у відсутність добавок, таких як 16-краун-6, N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (TMEDA) і гексаметилтриамід фосфорної кислоти (HMPA). З цих добавок, 16-краун-6 або TMEDA є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 50°C до, приблизно, 200°C. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 10 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія C3

На цій стадії, сполуку формули (II) отримують шляхом прокалювання сполуки формули (XI) у відновних умовах.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і буанол; і складний ефір, такий як етилацетат і пропілацетат. З цих розчинників, метанол є переважним.

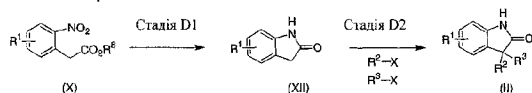
Реакцію здійснюють в присутності відновника. Не існує також особливих обмежень на природу відновників, що використовуються, і будь-який відновник, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використаний. Приклади такого відновника включають комбінації постачальника водню, такого як газоподібний водень і форміат амонію, і каталізатора, такого як паладій/вуглець, платина і нікель Ренея; і комбінацію металів, таких як цинк і залізо, і кислоти, таких як хлористоводнева кислота, оцтова кислота і комплекс оцтова кислота•хлорид амонію. З них комбінація заліза і оцтової кислоти є переважною.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 10°C до, приблизно, 50°C, у разі застосування як відновника комбінації постачальника водню і каталізатора; або від, приблизно, 50°C до, приблизно, 200°C, у разі застосування як відновника комбінації металів і кислот. Час, необхідний для реакції, може також змінюватися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 10 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Спосіб D

Нижченаведене ілюструє отримання сполуки формули (II).

Реакційна схема D



У реакційній схемі D, кожний з R^a і X визначений вище.

Стадія D1

На цій стадії сполуку формули (XII) отримують прокалюванням сполуки формули (X), яка є комерційно доступною, або її отримують, у відповідності зі стадією C1 способу C. Реакцію можуть здійснювати в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії C3 способу C.

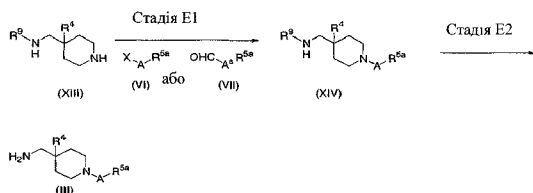
Стадія D2

На цій стадії, сполуку формули (II) отримують алкілуванням сполуки формули (XII) сполуками формули R^2 -X і R^3 -X. Реакцію можуть здійснювати в умовах аналогічних умовам, описаним для стадії C2 способу C.

Спосіб E

Нижченаведене ілюструє отримання сполуки формули (III).

Реакційна Схема E



У реакційній схемі E кожний з X, A^a і R^{3a} визначений вище; а R^9 являє собою амінозахисну групу

Стадія E1

На цій стадії сполуку формули (XIV) отримують поєднанням сполуки формули (XIII) із сполукою формули (VI) або за допомогою відновного амінування сполуки формули (XIII) сполукою формули (VII). Сполука формули (XIII) або є комерційно доступною, або може бути отримана способами H і I, що пропонуються нижче.

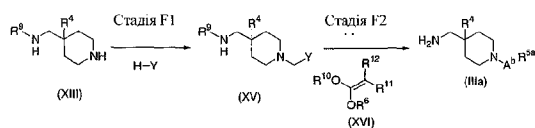
Стадія E2

На цій стадії, сполуку формули (III) отримують шляхом видалення захисту від сполуки формули (XIV), що отримується як описано для стадії E1. Реакцію можуть здійснювати в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії B1 способу B.

Спосіб F

Нижченаведене ілюструє отримання сполуки формули (III), де A являє собою A^b .

Реакційна схема F



На реакційній схемі F кожний з F, R^{5a} , R^6 і R^9 визначений вище; R^{10} являє собою силільну групу, таку як т-бутилдиметилсиліл, т-бутилдифенілсиліл, триетилсиліл або триметилсиліл, переважно триметилсиліл; R^{11} і R^{12} незалежно являють собою атом галогену, C_1 - C_4 алкільну групу, гідроксизаміщену C_1 - C_4 -алкільну групу і C_1 - C_2 алкоксизаміщену C_1 - C_4 алкільну групу, де R^{11} і R^{12} , необов'язково, можуть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворювати 3-6-членне кільце; A^b є A, визначеним вище, з тією обмовкою, що метиленова група і заміщена метиленова група виключаються; а Y являє собою алкоксигрупу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, імідазолільну групу або фталімідильну групу.

Стадія F1

На цій стадії, сполуку формули (XV) отримують по реакції конденсації сполуки формули (XIII) із сполукою формули H-Y, в присутності параформальдегіду. Сполука формули (XIII) може бути отримана способами F1 і I або ж є комерційно доступною.

У випадку, коли Y не є алкоксигрупою, реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчинити реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чогирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; і спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол. З них дихлорметан або етанол є переважними.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 120°C . Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин, і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 48 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія F2

На цій стадії, сполуку формули (IIIa) отримують по реакції Манніха сполуки формули (XV) із сполукою формули (XVI).

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на

природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; нітрили, такі як ацетонітрил і бензонітрил; і аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти. З цих розчинників дихлорметан є переважним.

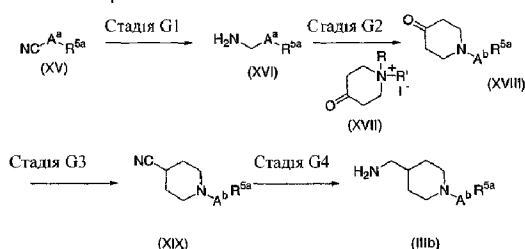
Реакцію здійснюють в присутності кислоти Льюїса. Також не існує особливих обмежень на природу кислот Льюїса, що використовуються; і будь-яка кислота Льюїса, що звичайно використовується в реакціях такого типу, може тут однаково бути використана. Приклади такої кислоти Льюїса включають, крім інших, BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , MgCl_2 , AgCl , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ і SnCl_4 . З них $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ або MgCl_2 є переважними.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C . Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Спосіб G

Нижченаведене ілюструє отримання сполуки формули (III), де R^4 являє собою атом водню, і $\text{A} \in \text{A}^b$.

Реакційна схема G



На реакційній схемі G кожний з A^a , A^b і R^{5a} визначений вище; кожний з R і R' являє собою C_1 - C_4 алкільну групу, переважно, метильну групу, або аралкільну групу, таку як бензильна або фенетильна група, переважно бензильну групу.

Стадія G1

На цій стадії сполуку формули (XVI) отримують шляхом відновлення щаногрупи сполуки формули (XV), яка є комерційно доступною.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і нітробензол; і спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол. З них метанол є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності відновника. Не існує також особливих обмежень на природу відновників, що використовуються, і будь-який відновник, що звичайно використовується в реакціях такого типу, однаково може бути тут використаний. Приклади таких відновників включають, крім інших, боргідриди металів, таких як боргідрид натрію і ціаноборгідрид натрію в комбінації газоподібного водню і каталізатора, такого як паладій/вуглець, платина і нікель Ренея; і сполуки гідридів, такі як алюмогідрид літію, діізобутилалюмогідрид. З них Нікель Ренея є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C . Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія G2

На цій стадії сполуку формули (XVIII) отримують взаємодією сполуки формули (XVII), яка є комерційно доступною, із сполукою формули (XVI).

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, воду і спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол. З них суміш води і етанолу є переважною.

Реакцію здійснюють в присутності основи. Також, не існує особливих обмежень на природу основи, що використовується, і будь-яка основа, що звичайно використовується в реакціях такого типу, може бути тут однаково використана. Приклади таких основ включають, крім інших, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію і гідроксид калію; алкоксиди лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію, т-бутилат калію; і карбонати лужних металів, такі як карбонат літію, карбонат натрію і карбонат калію. З них карбонат калію є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 120°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія G3

На цій стадії, сполуку формули (XIX) отримують за допомогою перетворення оксогрупи сполуки формули (XVIII) в присутності п-толуолсульфонілметилізоціаніду в ціаногрупу.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, диметиловий ефір етиленгліколю, тетрагідрофуран і діоксан; і спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол. З них суміш диметилового ефіру етиленгліколю і етанолу є переважною.

Реакцію здійснюють в присутності основи. Також, не існує особливих обмежень на природу основ, що використовується, і будь-яка основа, що звичайно використовується в реакціях цього типу, може бути тут однаково використана. Приклади таких основ включають, крім інших, алкоксиди лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію і т-бутилат калію. З них переважним є т-бутилат калію.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

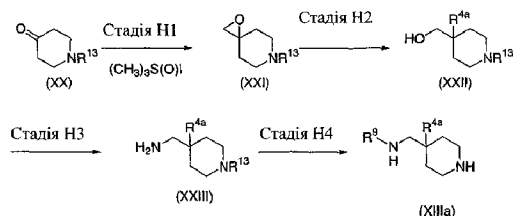
Стадія G4

На пій стадії, сполуку формули (IIIb) отримують відновленням ціаногрупи сполуки формули (XIX). Реакцію можуть здійснювати в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії G1 способом G.

Спосіб H

Нижченаведене ілюструє отримання сполуки формули (XIII), де R^{4a} являє собою атом галогену.

Реакційна Схема H



У реакційній схемі H, R^{4a} являє собою атом галогену; R⁹ визначений вище; а R¹³ являє собою амінозахисну групу, переважно, бензоїльну групу.

Стадія H1

На цій стадії, сполуку формули (XXI) отримують, перетворюючи карбонільну групу сполуки формули (XX) в епоксидну групу.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, аміді, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти; і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид або сульфолан. З цих розчинників диметилсульфоксид є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності основи. Не існує також особливих обмежень на природу основ, що використовуються, і будь-яка основа, що звичайно використовується в реакціях цього типу, може бути тут однаково використана. Приклади таких основ включають, крім інших, алкоксиди лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію, т-бутилат калію; і карбонати лужних металів, такі як карбонат літію, карбонат натрію і карбонат калію. З них т-бутилат калію є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин, і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія H2

На цій стадії сполуку формули (XXII) отримують взаємодією галогеніду водню із сполукою формули (XXI).

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір,

тетрагідрофуран і діоксан: аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти. З цих розчинників тетрагідрофуран є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції, і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія H3

На цій стадії, сполуку формули (XXIII) отримують реакцією сполуки формули (XXII) з азидом натрію (H3-a) з подальшим відновленням азидної групи (H3-b).

(H3-a) реакція з азидом натрію:

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і гексаметилтриамід фосфорної кислоти; і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид або сульфолан. З цих розчинників N,N-диметилформамід є переважним.

Перед додаванням азиду натрію, гідроксигрупу додаванням таких реагентів, як трифторметансульфонілхлорид, мезилхлорид і тозилхлорид, перетворюють в групу, що відщеплюється, таку як метил сульфонільна група, трифторметилсульфонільна група і 4-метилфенілсульфонільна група. З цих реагентів мезилхлорид є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 120°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

(H3-b) Відновлення:

Реакцію можуть здійснювати в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії G1 способом G

Стадія H4

На цій стадії, сполуку формули (XIIIa) отримують шляхом введення амінозахисної групи R⁹ до первинної аміногрупи (H4-a), селективно видаляючи амінозахисну групу R¹³ вторинної аміногрупи (H4-b).

(H4-a) Введення амінозахисної групи:

Цю реакцію детально описують Т. W. Greene et al. [Protective Groups in Organic Synthesis, 494-653, (1999)]; опис її включений тут у вигляді посилання. Нижченаведене ілюструє типові реакції, що включають т-бутоксикарбонільну захисну групу.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, воду, простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан; сульфоксид, такий як диметилсульфоксид і сульфолан. З цих розчинників тетрагідрофуран є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності реагенту. Не існує також особливих обмежень на природу реагентів, що використовуються, і будь-який реагент, що звичайно використовується в реакціях цього типу, може бути тут однаково використаний. Приклади таких реагентів включають, крім інших, ди-т-бутилкарбонат і 1-(т-бутоксикарбоніл)бензотриазол. З них ди-т-бутилкарбонат є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 120°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

(H4-b) Видалення захисту:

Цей спосіб детально описаний в Т. W. Greene et al., Protective Protective Groups in Organic Synthesis, 494-653, (1999); цей опис включений тут у вигляді посилання. Нижченаведене ілюструє типовий спосіб, що включає участь бензоїльної захисної групи, в присутності комбінації газоподібного водню і каталізатора, такого як паладій/вуглець або платина.

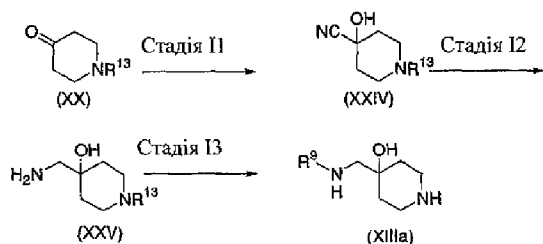
Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчиняти реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол; і простий ефір, такий як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран і діоксан. З цих розчинників метанол є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 120°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Спосіб I

Нижченаведене ілюструє отримання сполуки формули (XIII), де R⁴ являє собою гідроксигрупу.

Реакційна схема I



У реакційній схемі I, кожний з R⁹ і R¹³ визначений вище,

Стадія I1

На цій стадії сполуку формули (XXIV) отримують взаємодією карбонільної групи комерційно доступної сполуки формули (XX), з триметилсилілціанідом.

Реакцію звичайно і переважно здійснюють в присутності розчинника. Не існує особливих обмежень на природу розчинника, що використовується, при умові, що він не чинить шкідливого впливу на перебіг реакції або на включені реагенти, і здатний розчинити реагенти, принаймні, до деякої міри. Приклади придатних розчинників включають, крім інших, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і нітробензол; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і 1,2-дихлоретан; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, диметильовий ефір етиленгліколю, тетрагідрофуран і діоксан; нітрили, такі як ацетонітрил і бензонітрил; і спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол і бутанол. З них толуол є переважним.

Реакцію здійснюють в присутності реагенту. Не існує також особливих обмежень на природу реагентів, що використовуються, і будь-який реагент, що звичайно використовується в реакціях цього типу, може бути тут однаково використаний. Приклади таких реагентів включають, крім інших, кислоти Льюїса, такі як BF₃, AlCl₃, FeCl₃, AgCl, ZnI₂, Fe(NO₃)₃, CF₃SO₃Si(CH₃)₃, Yb(CF₃SO₃)₃ і SnCl₄; основи, такі як CaO; прості ефіри, такі як 18-краун-6; кислоти, такі як смола Amberlite XAD-4. З них ZnI₂ є переважним.

Реакція може протікати в широкому інтервалі температур, і точна температура реакції не є визначальною для винаходу. Переважна температура реакції буде залежати від таких чинників, як природа розчинника і вихідні речовини. Однак, взагалі кажучи, зручно здійснювати реакцію при температурі від, приблизно, 0°C до, приблизно, 100°C. Час, необхідний для реакції, може також мінятися в широких межах, в залежності від багатьох чинників, особливо температури реакції і природи вихідних речовин і розчинника, що використовується. Однак, при умові, що реакцію здійснюють в описаних вище переважних умовах, період від, приблизно, 5 хвилин до, приблизно, 24 годин, як правило, буде достатнім.

Стадія I2

На цій стадії, сполуку формули (XXV) отримують шляхом перетворення ціаногрупи сполуки формули (XXIV) в аміногрупу. Реакцію можна здійснювати в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії G1 способу G.

Стадія I3

На цій стадії сполуку формули (XIIIa) отримують, захищаючи аміногрупи сполуки формули (XXV) і видаляючи захист. Реакцію можна здійснювати в умовах, аналогічних умовам, описаним для стадії H4 способу H.

Сполуки формули (I), і інтермедіати з вищезазначених способів отримання можуть бути виділені і очищені по стандартних методиках, таких як очищення шляхом дистиляції, перекристалізації або хроматографії.

Сполуки по винаходу, призначені для фармацевтичного застосування, можуть бути введені в формі кристалічних або аморфних продуктів. Вони можуть, наприклад, бути отримані, у вигляді щільної маси, порошоків, або плівок, такими способами, як осадження, кристалізація, ліофільне сушіння, розпилювальне сушіння і сушіння випарюванням. Для цих цілей можуть бути використані індукційне сушіння або радіочастотне сушіння.

Стандартні методики отримання/ізолювання окремих енантіомерів включають хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення на складові рацемічної суміші (або рацемічної суміші солі або похідного), використовуючи, наприклад, хірально рідинну хроматографію високого тиску (HPLC).

Альтернативно, спосіб оптичного розділення на складові рацемічної суміші (або рацемічного попередника) може бути належним чином вибраний з стандартних методик, наприклад, селективної кристалізації, розділення діастереомерних солей між основною частиною сполуки формули (I) і відповідною оптично активною кислотою, такою як винна кислота.

Сполуки по винаходу, призначені для фармацевтичного застосування можуть бути введені у вигляді кристалічних або аморфних продуктів. Вони можуть бути отримані, наприклад, у вигляді щільної маси, порошоків або плівок такими способами, як осадження, кристалізація, ліофільне сушіння, розпилювальне сушіння або сушіння випарюванням. Для цих цілей може бути використане індукційне або радіочастотне сушіння.

Вони можуть бути введені самі по собі або в комбінації з однією або декількома іншими сполуками по винаходу, або в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами (або у вигляді будь-якої їх комбінації). Звичайно, їх вводять у вигляді фармацевтичної композиції або складу, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами. Термін "носій" або "наповнювач" використовують тут для позначення будь-якого інгредієнта, який відрізняється від сполуки(к) по винаходу. Вибір носія або наповнювача буде у великій мірі залежати від таких чинників, як конкретний вид введення, вплив наповнювача на розчинність і стійкість, і природа лікарської форми.

Фармацевтичні композиції, придатні для доставки сполук за даним винаходом, і способи їх отримання будуть очевидні для фахівців в даній галузі. Такі композиції і способи їх отримання можуть бути знайдеш, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)

Оральне введення

Сполуки по винаходу можуть бути введені орально. Оральне введення може включати ковтання, так що сполука поступає в шлунково-кишковий тракт, або можна використовувати букальне або сублінгвальне введення, внаслідок яких сполука поступає в кровотік безпосередньо з рогового отвору. Препарати, придатні для орального введення, включають тверді препарати, такі як, наприклад, таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, коржик (включаючи заповнені рідиною), жуйку, мульти- і наночастинки, гелі, тверді розчини, ліпосоми, плівки (включаючи ті, що прилипають до слизової оболонки), овулі, аерозолі і рідкі препарати.

Рідкі препарати включають, наприклад, суспензії, розчини, сиропи і еліксири. Такі препарати можуть бути використані у вигляді наповнювачів м'яких або твердих капсул і звичайно містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатне масло і один або декілька емульгуючих агентів і/або суспендуючих агентів. Рідкі препарати можуть також бути отримані шляхом відтворення з твердої речовини, наприклад, з саше з сухим лікарським засобом.

Сполуки по винаходу можна також використовувати в лікарських формах, що швидко розчиняються, що швидко розщеплюються, таких як лікарські форми, описані в Expert Opinion in Therapeutic Patents. 11(6), 981-986 Liang and Chen (2001).

У таблетованих лікарських формах, в залежності від дози, лікарський засіб може складати від, приблизно, 1% мас. до, приблизно, 80% мас. лікарської форми, більш звичайно, від, приблизно, 5% мас. до, приблизно, 60% мас. лікарської форми. У доповнення до лікарського засобу, таблетки звичайно містять агент, що розщеплює. Приклади агентів, що розщеплюють, включають натрійкрохмальгліколат, натрійкарбоксиметилцелюлозу, кальційкарбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу-натрій, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, заздалегідь клейстеризований крохмаль і альбінат натрію. Звичайно, агент, що розщеплює, буде складати від, приблизно, 1% мас. до, приблизно, 25% мас, переважно, від, приблизно, 5% мас. до, приблизно, 20% мас. від лікарської форми.

Зв'язувальні агенти звичайно використовують для надання когезійних властивостей таблетованому препарату. Придатні зв'язувальні агенти включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукор, поліетиленгліколь, натуральні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, заздалегідь клейстеризований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки можуть також містити розріджувачі, такі як лактозу (моногідрат лактози, висушений спрей моногідрату лактози, безводну лактозу і тому подібне), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль і дигідрат двоосновного фосфату кальцію.

Таблетки також можуть необов'язково містити поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію і полісорбат 80, і агенти, що полегшують ковзання, такі як двоокис кремнію і тальк. Поверхнево-активні агенти, у разі їх присутності, можуть складати від, приблизно, 0,2% мас. до, приблизно, 5% мас. від складу таблетки; а агенти, що полегшують ковзання, можуть складати від, приблизно, 0,2% мас. до, приблизно, 1% мас. від складу таблетки.

Таблетки також звичайно містять мастильні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію, суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Мастильні речовини звичайно складають від, приблизно, 0,25% мас. до, приблизно, 10% мас. переважно, від, приблизно, 0,5% мас. до, приблизно, 3% мас. від складу таблетки.

Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, агенти, що забарвлюють, ароматизуючі агенти, консерванти і агенти, що маскують смак.

Типові таблетки містять, приблизно, до, приблизно, 80% лікарського засобу; від, приблизно, 10% мас. до, приблизно, 90% мас. зв'язувального агента; від, приблизно, 0% мас. до, приблизно, 85% мас. розріджувача; від, приблизно, 2% мас. до, приблизно, 10% мас. агента, що розщеплює; і, від, приблизно, 0,25% мас. до, приблизно, 10% мас. мастильної речовини.

Для утворення таблеток суміші для таблетування можуть бути безпосередньо спресовані або ж спресовані за допомогою вальцювання. Суміші для таблетування або порції сумішей можуть бути альтернативно піддані гранулюванню за допомогою вологого або сухого гранулювання або шляхом гранулювання розплавом; заморожування розплаву, або екструдуювання перед таблетуванням. Кінцевий препарат може містити один або декілька шарів і може бути покритий оболонкою або не покритий оболонкою; він навіть може бути інкапсульований.

Склад таблеток обговорюють в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1." H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Тверді препарати для орального введення можуть бути сформовані для негайного і/або дозованого вивільнення. Препарати дозованого вивільнення включають препарати з уповільненим, безперервним, імпульсним, контролюваним, направленим на мішень і програмованим вивільненням.

Придатні для цілей винаходу препарати з дозованим вивільненням описують в патенті США №6106864. Подробиці інших придатних способів вивільнення, таких як способи, що використовують високоенергетичні

дисперсні системи, осмотичні частинки і частинки, покриті оболонкою, потрібно шукати в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2). 1-14 (2001). Застосування жувальної гумки для досягнення контрольованого вивільнення описують в WO 00/35298.

Парентеральне введення

Сполуки по винаходу також можуть бути введені прямо в кровотік, в м'яз або внутрішній орган. Придатні способи парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтратермальне, інтракарніальне, внутрішньом'язове і підшкірне введення. Придатні пристрої для парентерального введення включають голку (включаючи мікроголку), шприци, безголкові шприци і апаратуру для інфузії.

Парентеральні препарати звичайно являють собою водні розчини, які можуть містити наповнювачі, такі як солі, карбогідрати і буферні агенти (переважно для рН від, приблизно, 3 до, приблизно, 9). Але для деяких застосувань вони можуть бути сформовані більш прийнятним чином, у вигляді стерильних неводних розчинів або в сухій формі для застосування разом з придатним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Отримання парентеральних препаратів в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, може бути легко виконане, при використанні стандартних фармацевтичних методик, добре відомих фахівцям в даній галузі.

Розчинність сполук формули (I), що використовуються при отриманні парентеральних розчинів, може бути збільшена шляхом застосування відповідних методик отримання препарату, таких як включення агентів, що поліпшують розчинність.

Препарати для парентерального введення можуть бути сформовані для негайного і/або дозованого вивільнення. Препарати дозованого вивільнення включають препарати з уповільненим, безперервним, імпульсним, контрольованим, направленим на мішень і програмованим вивільненням. Таким чином, сполуки по винаходу можуть бути сформовані у вигляді твердих речовин, напівтвердих речовин або тиксотропних рідин для введення у вигляді імплантованого депо, що забезпечує дозоване вивільнення активної сполуки. Приклади таких препаратів включають в себе покриті лікарським засобом стенти і PGLA мікросфери.

Місцеве введення

Сполуки по винаходу можуть також бути введені місцево на шкіру або слизову оболонку, тобто, дермально або трансдермально. Звичайні препарати для цієї мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, опудрювальні засоби, пов'язки, піни, плівки, пластири на шкіру, облатки, імплантанти, тампони, волокна, перев'язочні матеріали і мікроемульсії. Також можуть бути використані ліпосоми. Звичайні носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелін, медичний вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути включені промотори проникнення, див., наприклад, J Pharm Sci. 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Інші способи місцевого введення включають доставку шляхом електропорації, лікарського електрофорезу, фонофорезу, сонофорезу шляхом мікроголкових або безголкових (наприклад, Powderject™, Bioject™ і так далі) ін'єкцій.

Препарати для місцевого введення можуть бути сформовані для негайного і/або дозованого вивільнення. Препарати дозованого вивільнення включають уповільнене, безперервне, імпульсне, контрольоване, програмоване вивільнення і вивільнення, направлене на мішень.

Введення вдиханням/інтраназальне введення

Сполуки по винаходу також можуть бути введені інтразально або інгаляцією. Звичайно вводять у вигляді сухого порошку (або окремого порошку у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, або у вигляді частинок змішаного компонента, наприклад, змішаного з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін), що розпилюється з інгалятора для сухого порошку: або у вигляді аерозольної рідини, що розпилюється з герметичного контейнера, розбризкувача, розпилювача, (переважно, розпилювача, для отримання легкого серпанку, що використовує електрогідродинаміку), або небулайзера, що використовує або не використовує відповідний пропелент, такий як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гексафторпропан. Порошок для інтраназального застосування може містити біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Герметичний контейнер, розбризкувач, розпилювач або небулайзер містять розчин або суспензію сполуки(к) по винаходу, що містить, наприклад, етанол, водний етанол, або придатний альтернативний агент для диспергування, солюбілізації, або пролонгованого вивільнення активного компонента, пропелент(и) як розчинник і, необов'язково, поверхнево-активну речовину, таку як сорбітантриолеат, олеїнову кислоту або олігомолочну кислоту.

Перед застосуванням в сухому порошок або в препараті у вигляді суспензії, лікарський продукт дуже тонко подрібнюють до розміру, придатного для доставки інгаляцією (звичайно менше за 5 мікрон). Це може бути досягнуте будь-яким відповідним способом подрібнення, таким як подрібнення на вихровому млині, подрібнення на струменевому млині з псевдозрідженим шаром, обробкою надкритичним текучим середовищем з утворенням наночастинок, гомогенізацією високим тиском або розпилювальним сушінням.

Капсули (виконані, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози (HPMC)), білестери і знімні блоки для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути розроблені для утримання суміші порошоків сполуки по винаходу, придатної основи порошку, такої як лактоза або крохмаль і модифікатора ефективності, такого як L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у вигляді моногідрату, що є переважним. Інші придатні наповнювачі включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу і трегалозу.

Розчин придатного складу для застосування в розпилювачі, що використовує електрогідродинаміку для отримання легкого серпанку, може містити від, приблизно, 1мкг до, приблизно, 20мг сполуки по винаходу, що припадає на один запуск; і об'єм одного запуску може мінятися від, приблизно, 1мкл до, приблизно, 100мкл. Типовий препарат може містити сполуку формули (I), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть бути використані замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

Придатні ароматизатори, такі як ментол і левоментол або підсолоджувачі, такі як сахарин або натрійсахарин, можуть бути додані до препаратів по винаходу, призначених для введення інгаляцією/інтраназального введення. Препарати для введення інгаляцією/інтраназального введення можуть бути сформовані для негайного і/або дозованого вивільнення, використовуючи, наприклад, полі(DL-молочно-ко-гліколеву) кислоту (PGLA). Препарати дозованого вивільнення включають препарати з уповільненим, безперервним, імпульсним, контрольованим, направленим на мішень і вивільненням, що програмується.

У разі інгаляторів для сухих порошків і аерозолів, стандартну лікарську дозу визначають за допомогою клапана, що дозволяє випускати дозовану кількість. Пристрої, відповідно до винаходу, звичайно пристосовані для введення відміряної дози або "пуфа", що містить від, приблизно, 1 до, приблизно, 100мкг сполуки формули (I). Повна добова доза буде, як правило, знаходитися в діапазоні, приблизно, від 50мкг до, приблизно, 20мг; ця доза може бути введена в однократній дозі або частіше - в розділених дозах протягом дня.

Ректальне/інтравагінальне введення

Сполуки по винаходу можуть бути введені ректально або вагінально, наприклад, у вигляді супозиторія, вагінального супозиторія або клізми. Масло какао є звичайною основою супозиторіїв, але можуть бути використані різні альтернативні варіанти як прийнятні.

Препарати для ректального/вагінального введення можуть бути сформовані для негайного і/або дозованого вивільнення. Препарати дозованого вивільнення включають препарати з уповільненим, безперервним, імпульсним, контрольованим, направленим на мішень і програмованим вивільненням.

Очне/вушне введення

Сполуки по винаходу також можуть бути введені безпосередньо через око або вухо, звичайно у вигляді крапель дуже дрібнодисперсної суспензії або розчину в ізотонічному, відкоректованому по pH, стерильному фізіологічному розчині. Інші препарати, придатні для введення через око або вухо, включають мазі, здатні до біорозщеплення (наприклад, гелеві губки, що всмоктуються, колаген) і що біологічно не розщеплюються (наприклад, силікон) імпланти, облатки, лінзи і системи макрочастинок або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Може бути включений такий полімер, як полівініловий спирт, зшити поперечними зв'язками поліакрилова кислота, гіалуронова кислота, полімер целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, або метилцелюлоза, або полімер гетерополісахариду, наприклад, смола з властивостями гелю, разом з таким консервантом, як бензалконійхлорид. Такі препарати також можуть бути доставлені за допомогою лікарського електрофорезу.

Препарати дозованого вивільнення включають препарати з уповільненим, безперервним, імпульсним, контрольованим, направленим на мішень і програмованим вивільненням.

Інші технології

Щоб поліпшити розчинність, швидкість розчинення, поліпшити смак, біодоступність і/або стійкість при використанні в будь-якому з вказаних вище способів введення сполук по винаходу, вони можуть бути об'єднані з розчинними макромолекулярними частинками, такими як циклодекстрин і його придатні похідні або полімери, що містять поліетиленгліколь.

Виявлено, наприклад, що комплекси лікарських засобів з циклодекстрином звичайно виявляються застосовними для більшості лікарських форм і шляхів введення. Можуть бути використані як комплекси включення, так і комплекси, що не відносяться до комплексів включення. Як альтернатива прямому комплексоутворенню з лікарським засобом, циклодекстрин може бути використаний як додаткова добавка, тобто, як носій, розріджувач або солубілізатор. Найчастіше для цих цілей використовують альфа-, бета- і гамма-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148.

Набір компонентів

У зв'язку з тим, що може виявитися бажаним ввести комбінацію активних сполук, наприклад, з метою лікування певної хвороби або стану, об'єм даного винаходу включає дві або більше фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку по винаходу, які можуть бути зручно об'єднані у вигляді набору, придатного для спільного введення композицій.

Таким чином, набір по винаходу включає дві або більше окремих фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку формули (I) по винаходу, і засоби для того, щоб зберігати вказані композиції нарізно, такі як контейнер, розділений на частини флакон або розділений на частини пакет з фольги. Приклад такого набору добре відомий, це блістерна упаковка, що використовується для упаковки таблеток, капсул і тому подібного.

Набір по винаходу, зокрема, застосовний для введення різних лікарських форм, наприклад, оральних і парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для титрування окремих композицій іншими композиціями. На допомогу виконанню, набір звичайно містить інструкції для введення і може бути забезпечений, так звану, «пам'яткою».

Дозування

В залежності від способу введення, повна добова доза сполуки по винаходу, призначена для введення людині, звичайно знаходиться в діапазоні від, приблизно, 0,05мг до, приблизно, 100мг; переважно в діапазоні від, приблизно, 0,1мг до, приблизно, 50мг; і, більш переважно, в діапазоні від, приблизно, 0,5мг до, приблизно, 20мг. Наприклад, для орального введення може бути потрібна повна добова доза від, приблизно, 1мг до, приблизно, 20мг. тоді як для внутрішньовенної дози може бути потрібним тільки від, приблизно, 0,5мг до, приблизно, 10мг. Повна добова доза може бути введена в однократній дозі або розділених дозах.

Це дозування засноване на розрахунках для середнього хворого, що має масу від, приблизно, 65кг до, приблизно, 70кг. Лікар буде в змозі легко підібрати дози для суб'єктів, чия маса виходить за межі діапазону, таких як діти і люди похилого віку.

Як обговорювали вище, сполука по винаходу демонструє агоністичну активність по відношенню до 5-HT₄. Агоніст 5-HT₄ за даним винаходом можна зручно об'єднати, принаймні, ще з одним фармакологічно активним агентом або сполукою, зокрема, при лікуванні рефлюксної гастроезофагеальної хвороби. Наприклад, 5-HT₄

агоніст, зокрема, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль або сольват, визначені вище, можуть бути введені спільно, послідовно або окремо, при введенні в комбінації з одним або декількома фармакологічно активними агентами, що вибираються з:

(i) Антагоністів гістамінового H₂ рецептора, наприклад, ранітидину, лафутидину, нізатидину, симетидину, фамотидину і роксатидину;

(ii) Блокаторів протонної помпи, наприклад, омепразолу, есомепразолу, пантопразолу, рабепразолу, тенатопразолу, ілапразолу і лансопразолу;

(iii) Блокаторів кислотного насоса, наприклад, сорапразану, ревапразану (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 і YJA-20379-8;

(iv) Оральних сумішей антацидних засобів, наприклад, Маалокс®, Алдурокс® і Гавіскох®;

(v) Агонтів, що захищають слизову оболонку, наприклад, полапрецинку, екабету натрію, ребаміпіду, тепренону, цетараксату, скуралфату, хлопілін-копе і плаунотолу;

(vi) Агонтів ГАМКв (GABA_B), наприклад, баклофену і AZD-3355;

(vii) Агонтів α₂, наприклад, клонідину, медетомідину, лофексидину, моксонідину, тіазинідину, гуанфасину, гуанабензу, таліпексолу і дексмететомідину;

(viii) Похідних ксантину, наприклад, теофіліну, амінофіліну і доксофіліну;

(ix) Блокаторів кальцієвих каналів, наприклад, аранідипіну, ласидипіну, фалодипіну, азелінідипіну, клінідипіну, ломеризину, дилтіазему, галопамілу, ефонідипіну, нізолдипіну, амлодипіну, лерканідипіну, бевантололу, нікардипіну, ізрадипіну, бенідипіну, верапамілу, нітрендипіну, бамідипіну, пропафенону, манідипіну, бепридилу, ніфедипіну, нілвадипіну, німодипіну, і фазудилу;

(x) Агонтів бензодіазепіну, наприклад, діазепаму, залеплону, золпідему, галоксазолу, клоназепаму, празепаму, квазепаму, флутазолу, триазолу, лорметзепаму, мідазолу, тофізолу, клобазаму, флунітразепаму і флутопразепаму;

(xi) Аналогів простагландину, наприклад, простагландину, мізопростола, трепростинілу, езопростенолу, латанопросту, ілопросту, берапросту, енпростилу, ібудиласту і озарелю;

(xii) Агонтів гістаміну H₃, наприклад, R-альфа-метилгістаміну і BP-294;

(xiii) Протигастритних агентів, наприклад, антигастритної вакцини, ітриглуміду і Z-360;

(xiv) Антагоністів 5-HT₃, наприклад, доластерону, палоностерону, алостерону, азастерону, рамостерону, мітразипіну, граністерону, тропістерону)-, E-3620, онданстерону і індістерону;

(xv) Трициклічних антидепресантів, наприклад, імпіраміну, амітриптиліну, кломіпраміну, амоксапіну і лофепраміну;

(xvi) Агонтів ГАМК, наприклад, габапентину, топірамату, цинолазепаму, клоназепаму, прогабіді, бротизоламу, зопіклону, прегабаліну і есзопіклону;

(xvii) Опіоїдних анальгетиків, наприклад, морфіну, героїну, гідроморфону, оксиморфону, леворфанолу, левалорфану, метадону, меперидину, фентанілу, кокаїну, кодеїну, дигідрокодеїну, оксикодону, гідрокодону, пропоксифену, налмефену, налорфіну, налоксону, налтрексону, бупренорфіну, буторфанолу, налбуфіну, і пентазоцину;

(xviii) Аналогів соматостатину, наприклад, октреотиду, AN-238 і PTR-3173;

(xix) Активатора хлорних каналів, наприклад, лубіпростону;

(xx) Інгібіторів селективного повторного поглинання серотоніну, наприклад, сертраліну, есциталопраму, флуоксетину, нефазодону, флавоксаміну, циталопраму, мілнашшрану, пароксетину, венлафаксину, трамадолу, сибутораміну, дулоксетину, десвенлафаксину і дапоксетину;

(xxi) Антихолінергічних засобів, наприклад, дицикломіну і хіосциміну;

(xxii) Проносних засобів, наприклад, трифіба®, фібогель®, консил®, ізогель®, регулан®, клевак® і нормакол®;

(xxiii) Волокнистих продуктів, наприклад, Метамуцил®;

(xxiv) Протисудомних засобів, наприклад: мебеверину;

(xxv) Антагоністів допаміну, наприклад, метоклопраміду, домперидону і левосупіриду;

(xxvi) Холіноміметиків, наприклад, неостигміну

(xxvii) Інгібіторів АChE, наприклад, галантаміну, мегрифонату, ривазтигміну, ітоприду і донепезилу;

(xxviii) антагоністів Тахікініну (NK), зокрема, антагоністів NK-3, NK-2 і NK-1, наприклад, непадутанту, саредутанту і таланетанту,

(αR,9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7H-[1,4]діазоціано[2,1-g][1,7]нафтридин-6-13-діону (ТАК-637)

5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-ону (МК-869), ланепітанту, дапітанту і

3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]метиламіно]-2-фенілпіперидину (2S,3S)

Спосіб визначення біологічної активності:

Афінітет зв'язування сполук по винаходу з 5-HT₄ рецептором встановлюють за допомогою нижченаведених процедур.

Зв'язування (1) людського 5-HT₄ рецептора

Отримували клітини HEK293, трансфіковані людським 5-HT₄(d), і вирощували (in-house). Зібрані клітини суспендували в 50ММ HEPES (N-2-гідроксипіперазин-N-2-етансульфонова кислота) (pH 7,4, при 4°C), збагаченому сумішшю інгібіторів протеаз (Boehringer, розбавлення 1:1000), і протягом 30сек гомогенізували на льоду, використовуючи виведений на повну потужність ручний комплект для подрібнення Polytron PT 1200. Гомогенати 30хв. центрифугували при 40000хг. при 4°C. Потім осади ресуспендували в 50ММ HEPES (pH 7,4, при 4°C), і центрифугували ще раз аналогічним чином. Кінцеві осади ресуспендували у відповідному об'ємі, що містить 50ММ HEPES (pH 7,4, при 25°C), гомогенізували, розливали по аліквотам і зберігали до застосування при -80°C. Аліквоту мембранних фракцій використовували для визначення концентрації білка, використовуючи набір (PIERCE) для протеїнової BCA (бичачий сироватковий альбумін) проби і ARV0sx

планшетний рідер (Wallac).

Для експериментів по зв'язуванню, 25мкл сполуки, що тестується, протягом 60 хвилин при кімнатній температурі інкубували з 25мкл [HJ-GR113808 (Amersham, остаточно 0,2нМ) і 150мкл мембранного гомогенату і розчинів суспензії WGA-SPA гранул) (Amersham) (10мкг білка і 1мг SPA гранул/ямку) (WGA-аглютиніни пшеничного зародка; SPA-антигенний комплекс, що захищає струму). Неспецифічне зв'язування визначали при кінцевій концентрації з допомогою 1мкМ GR113808 (Tocris). Інкубування припиняли центрифугуванням при 1000об./хв.

Радіоактивність, пов'язану з рецептором, визначали кількісно шляхом підрахунку за допомогою планшетного лічильника Бета-частинок (Wallac). Всі сполуки прикладів демонстрували афінитет до 5HT₄ рецептора.

Зв'язування(2) людського 5-НТД рецептора

Отримували клітини HEK293 трансфіковані людським 5-НТ_{4(d)}, і вирощували (in-house). Зібрані клітини суспендували в 50мМ Трис-буфера (рН 7,4 при 4°C), збагаченого сумішшю інгібіторів протеаз, (Boehringer, розбавлення 1:1000), протягом 30сек. гомогенізували на льоду, використовуючи виведений на повну потужність ручний комплект для подрібнення Polytron PT 1200. Гомогенати центрифугували при 40000хд, при 4°C протягом 10хв. Потім осади ресуспендували в 50мМ Трис-буфера (рН 7,4, при 4°C) і центрифугували ще раз аналогічним чином. Кінцеві осади ресуспендували у відповідному об'ємі, з 50мМ Трис-буфера (рН 7,4, при 25°C), що містить 10мМ MgCl₂, гомогенізували, розливали по аліквотам і зберігали до застосування при -80°C. Аліквоту мембранних фракцій використовували для визначення концентрації білка, використовуючи набір (PIERCE) для протеїнової BCA проби і ARVosx планшетний рідер (Wallac).

Для експериментів по зв'язуванню, 50мкл сполуки, що тестується, протягом 60 хвилин при кімнатній температурі інкубували з [³H] 5-НТ (Amersham, остаточно 8,0нМ) і 400мкл мембранного гомогенату (300мкг білок/пробірка). Неспецифічне зв'язування визначали при кінцевій концентрації з допомогою 50мкМ GR113808 (Tocris). Інкубацію припиняли швидким фільтруванням у вакуумі через просочений 0,2% PEI (поліетиленімін) фільтрувальний папір з скловолокну, використовуючи колектор клітин BRANDEL, з подальшим триразовим промиванням 50мкМ Трис-буфером (рН 7,4, при 25°C). Радіоактивність, пов'язану з рецептором, визначали кількісно, підраховуючи сцинтиляції рідини, за допомогою лічильника Packard LS Всі сполуки прикладів демонстрували афінитет до 5HT₄ рецептора.

Індуковане агоністом збільшення цАМФ (сАМФ) в клітинах HEK293 трансфікованих людським 5-НТ_{4(d)}

Клітини HEK293, трансфіковані людським 5-НТ_{4(d)} отримували (in-house). Клітини вирощували в DMEM (модифіковане по Дюльбекко середовище Ігла) при 37°C і 5% вмісті CO₂, збагаченому 10% FCS (фетальна теляча сироватка), 20мМ HEPES (рН 7,4), 200мкг/мл гігроміцину В (Gibco), 100 одиниць/мл пеніциліну і 100мкл/мл стрептоміцину.

Клітини вирощували до 60-80% моношару. У день, попередній лікуванню сполуками, діалізовану FCS (Gibco) замінювали на нормальну; і клітини інкубували протягом ночі. Сполуки отримували в 96-ямкових планшетах (12,5мкл/ямку). Клітини збирали з допомогою суміші PBS (фосфатносолевий буферний розчин)/1мМ EDTA (етиленадіамінтетраоцтова кислота), центрифугували і промивали PBS. На початку досліду, клітинний осад повторно ресуспендували в DMEM, збагаченому 20мМ HEPES, 10мкМ паргіліну (Sigma) і 1мМ 3-ізобутил-1-метилксантину (Sigma) при концентрації 1,6x10⁵ клітин/мл і залишали на 15 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію ініціювали додаванням клітин в планшети (12,5мкл/ямку). Після інкубації протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, додавали 1% Triton X-100, для того, щоб зупинити реакцію (25мкл/ямку); і планшети залишали на 30 хвилин при кімнатній температурі. Детектування цАМФ на основі однорідної з розрізненням за часом флуоресценції (HTRF) (по Шерінгу) здійснювали, відповідно до інструкції виробника. Для вимірювання HTRF використовували лічильник ARVosx для мультиміток (Wallac) (збудження 320нм, випромінювання 665нм/620нм, час запізнення 50мкс. часове вікно 400мкс). Дані аналізували на основі співвідношення інтенсивності флуоресценції кожної ямки при 620нм і 665нм з подальшим кількісним визначенням цАМФ, використовуючи стандартну криву по цАМФ. Збільшення продукції нАМФ, що виявляється кожною сполукою, нормували до кількості цАМФ, що продукується 1000 нМ серотоніну (Sigma). Всі сполуки прикладів демонструють агоністичну активність по відношенню до 5HT₄ рецептора.

Функціональна проба на TMM

У літературі повідомляли про присутність 5-НТ₄ рецепторів в стравоході щура і здатність препарату TMM виявляти частковий агонізм [див.: G.S. Baxter et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1991) 343: 439-446; M. Yukiko et al. JPET (1997) 283: 1000-1008; і J.J. Reeves et al. Br. J. Pharmacol. (1991) 103: 1067-1072]. Більш конкретно, часткова агоністична активність може бути виміряна по нижченаведених методиках.

Самців SD (з порушенням розподілу хромосом) щурів (Charles River) з масою 250-350г оглушували і потім вбивали шляхом цервікального зміщення. Стравохід вилучали, починаючи від шлунка (включаючи ділянку шлунка, щоб маркувати дистальний кінець стравоходу) до рівня трахеї, і потім вміщували в свіжий розчин Кребса.

Зовнішній шар скелетних м'язів видаляли за один раз шляхом відшарування від шару гладкого м'яза, що лежить нижче, використовуючи пінцет (у напрямі від шлунка до трахеї). Внутрішня трубка, що залишалася, утворена гладкою мускулатурою, відома як TMM. Її відмірювали до 2см від залишеного «шлункового кінця», і інше видаляли.

З TMM був зроблений препарат, у вигляді повністю відкритих трубок в поздовжній орієнтації, в 5мл органічній кюветі, заповненій теплим (32°C) аерованим розчином Кребса. Тканини вміщували в умови вихідного натягу в 750мг і залишали на 60 хвилин для урівноваження. Під час урівноваження тканини двічі повторно розтягували з інтервалами в 15 хвилин. Протягом цього часу швидкість течії, що задається насосом, встановлювали на 2мл/хв.

Після встановлення рівноваги насос вимикали. Тканини піддавали впливу 1мкМ карбохоліну і стискали, і за 15 хвилин досягали плато стабільного скорочення. Тканини потім піддавали впливу 1мкМ 5-НТ (це повинно було служити затравкою для релаксації тканин). У відповідь на 5-НТ тканини різко релаксували, протягом 1

хвилини. Як тільки наступала максимальна релаксація, і вимірювання були зняті, тканини промивали з максимальною швидкістю (66мл/хв.), протягом не менш, ніж 1 хвилина, поки не відновлювався базовий рівень, що передувало впливу карбохоліну і 5-НТ (звичайно, базовий рівень опускається нижче вихідного рівня, після чого підіймається до рівня первинного урівноваження. Швидкість течії, що задається насосом, знижували до 2мл/хв., і тканини залишали на 60 хвилин.

Комулятивна крива ефекту концентрацій (СЕС) 5-НТ була побудована для діапазону від 0,1нМ до 1мкМ, з кроком 0,5 log, (5-НТ крива 1 для аналізу даних). Час контакту між дозами становив 3 хвилини, або до моменту встановлення плато. При зростанні концентрації 5-НТ в кюветі реакція тканин у відповідь прискорювалася. У кінці кривої, тканини промивали (при максимальній швидкості) з максимально можливою швидкістю, для уникнення десенсибілізації рецепторів. Швидкість течії, що задається насосом, знижували до 2мл/хв., і залишали тканини на 60 хвилин.

Другу СЕС отримували - або по відношенню до 5-НТ (для контролю тканин у часі), по відношенню до ще одного агоніста 5-НТ₄ (стандарт) або по відношенню до сполуки, що тестується (крива 2 для аналізу даних). Час контакту інших агоністів 5-НТ₄ і сполуки, що тестується, варіювали і пристосовували до індивідуальних реакцій у відповідь тканин на кожного конкретного агента. У тканини, що піддаються впливу сполуки, що тестується, після отримання останньої концентрації сполуки, що тестується, додавали в кювету високу концентрацію (1мкМ) антагоніста 5-НТ₄ (SB203186: 2-(1-піперидиніл)етилловий ефір 1Н-індол-3-карбонової кислоти, Tocris). Це було зроблено, щоб зрозуміти, чи може бути звернена будь-яка релаксація (якщо вона має місце), що індукується агоністом. Звернення 5-НТ індукованої релаксації з допомогою SB 203186 відновлює первинний ступінь тонування тканини, що індукується карбохоліном.

Агоністичну активність сполук, що тестуються, підтверджували за допомогою попереднього інкубування тканин з 100нМ стандартного антагоніста 5НТ₄. такого як SB 203186. За 5 хвилин до додавання карбохоліну, перед побудовою кривої 2 в кювету додавали SB 203186. Для аналізу даних тканини повинні складати пару; тобто, порівнювали сполуку, що тестується, при відсутності SB 203186 в одній тканині, із сполукою, що тестується, в присутності SB 203186 в окремій тканині. Не було можливості здійснити криву 3, тобто, 5-НТ криву 1, з подальшою побудовою кривої 2 для сполуки (-SB 203186), що тестується, з подальшою побудовою кривої 3 для сполуки (+SB 203186), що тестується. Всі сполуки прикладів демонструють агоністичну активність 5НТ₄ рецептора.

Зв'язування людського дофетиліду

Отримували клітини НЕК293S, трансфіковані людським HERG, і вирощували (in-house). Зібрані клітини суспендували в 50ММ Трис-НСІ (рН 7,4 при 4°C) і гомогенізували на льоду, використовуючи ручний комплект для подрібнення Polytron PT 1200, виведений на повну потужність. Гомогенати центрифугували при 48000хг, при 4°C протягом 20хв. Потім осади ресуспендували, гомогенізували і центрифугували ще раз аналогічним чином. Кінцеві осади ресуспендували у відповідному об'ємі 50ММ Трис-НСІ, 10ММ КСІ, 1ММ МgСl₂ (рН 7,4, при 4°C), гомогенізували, розливали по аліквотах і зберігали до застосування при -80°C. Аліквоту мембранних фракцій використовували для визначення концентрації білка, використовуючи набір (PIERCE) для протеїнової ВСА проби і ARVOsx планшетний рідер (Wallac).

Проби на зв'язування виконували в загальному об'ємі, що становить 200мкл, в 96-ямоквих планшетах. Двадцять мкл сполук, що тестуються, інкубували з 20 мкл [НІ-дофетиліду (Amersham, остаточно, 5нМ) і 160мкл мембранного гомогенату (25мкг білка) при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Неспецифічне зв'язування визначали по 10мкМ дофетиліду в кінцевій концентрації. Інкубацію припиняли швидким фільтруванням у вакуумі над попередньо просоченим 0,5% GF/B фільтром Betaplate, використовуючи колектор клітин Skatron з 50ММ Трис-НСІ, 10ММ КСІ, 1ММ МgСl₂, (рН 7,4, при 4°C). Фільтри сушили, вміщували в пакети для зразків і заповнювали складом Betaplate Scint. Радіоактивність, пов'язану з фільтром, рахували за допомогою лічильника Wallac Betaplate.

Проникність Сасо-2

Проникність Сасо-2 вимірювали способом, описаним в Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997).

Сасо-2 клітини вирощували на підкладках фільтра (Falcon HTS система багатоямоквих вкладок) протягом 14 днів. Культуральне середовище видалляли з обох, апікального і базолатерального, відділень; і протягом 0,5 години моношари преінкубували при 37°C на віброуючій водяній бані, при 50 циклах/хв. із заздалегідь нагрітими 0,3мл апікального буфера і 1,0мл базолатерального буфера. Апікальний буфер складався із збалансованого соляного розчину Hanks, 25ММ моногідрату D-глюкози, 20ММ біологічного буфера MES, 1,25ММ СаСl₂ і 0,5ММ МgСl₂ (рН 6,5). Базолатеральний буфер складався із збалансованого соляного розчину Hanks. 25ММ моногідрату D-глюкози. 20ММ HEPES біологічного буфера, 1,25ММ СаСl₂ і 0,5ММ МgСl₂ (рН 7,4). У кінці преінкубування середовище видалляли, і в апікальне відділення додавали розчин (10мкМ) сполуки, що тестується, в буфері. Вкладки переміщували в ямки, що містять свіжий базолатеральний буфер, на 1 годину. Концентрацію лікарського засобу в буфері вимірювали за допомогою РХ/МС аналізу.

Швидкість магнітного потоку (F, маса/час) рахували по нахилу комулятивної появи субстрату на приймальній стороні; і коефіцієнт істинної проникності (P_{app}) рахували по нижченаведеному рівнянню.

$$P_{app} \text{ (см/сек.)} = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD),$$

де SA являє собою площу поверхні переносу (0,3см²), VD являє собою поданий об'єм (0,3мл), MD є повною кількістю лікарського засобу на подаючій стороні при t=0. Всі дані являють собою середнє для 2 вкладок. Цілісність моношару визначали по переносу Люцеферового Жовтого.

Період напіввиведення в мікросомах людської печінки (HLM)

Сполуки, що тестуються (1мкМ), інкубували з 3,3ММ МgСl₂ і 0,78мг/мл HLM (HL101) в 100ММ калійфосфатного буфера (рН 7,4) при 37°C в 96-ямоквому планшеті з глибокими ямками. Реакційну суміш розділяли на дві групи, група Р450 і група «не Р450». НАДФ (NADP) додавали тільки в реакційну суміш групи Р450 група. Аліквоту зразків групи Р450 збирали на часових точках: 0, 10, 30, і 60хв., де 0хв. відповідає точці, що вказує час додавання НАДФ в реакційну суміш групи Р450. Аліквоту зразків групи «не Р450» збирали на часових точках: -10 і 65хв. Зібрані аліквоти екстрагували розчином ацетонітрилу, що містить внутрішній

стандарт Осаджений білок центрифугували в центрифугі (2000об./хв., 15хв.). Концентрацію сполуки в надосадковій рідині вимірювали за допомогою системи РХ/МС/МС.

Величину періоду напіввиведення отримували шляхом побудови графіка залежності від часу натурального логарифма відношення площі піка сполуки до площі піка внутрішнього стандарту. Нахил лінії кращого підбору для всіх точок дає швидкість метаболізму (k), яку перетворювали у величину періоду напіввиведення, використовуючи нижченаведене рівняння:

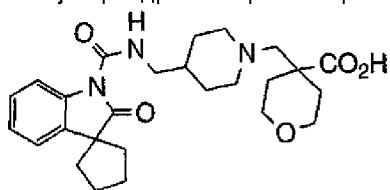
$$\text{Період напіввиведення} = 1 \ln 2 / k$$

Приклади

Винахід ілюструють нижченаведеними прикладами, що не обмежують рамки винаходу, в яких всі операції здійснювали, якщо не обумовлено інакше, при кімнатній температурі або температурі навколишнього середовища, тобто, в діапазоні 18-25°C; випаровування розчинника здійснювали, використовуючи роторний випарник при зниженому тиску з температурою бані, що доходить до 60°C; реакції контролювали з допомогою тонкошарової хроматографії (TLC), і часи реакції наведені тільки для ілюстрації; наведені точки плавлення (т.пл.) не відкоректовані (поліморфізм може привести до точок плавлення, що відрізняються); структура і чистота всіх виділених сполук гарантовані, принаймні, одним з нижченаведених методів: ТШХ (пластинки ТШХ, заздалегідь покриті Merck силікагелем 60F₂₅₄, або пластинки ТШХ, заздалегідь покриті Merck NH₂ гелем (силікагелем з амінним покриттям)P_{254s}), мас-спектрометрією, спектрами ядерного магнітного резонансу (ЯМР), інфрачервоними спектрами поглинання (ІЧ) або мікроаналізом. Виходи наведені тільки з ілюстративними цілями. Обробку за допомогою катіонообмінної колонки здійснювали, використовуючи знімний блок SCX (Varian BondElute), який заздалегідь обробляли метанолом. Колонкову флеш-хроматографію здійснювали, використовуючи Merck силікагель 60 (63-200мкм), Wako силікагель 300HG (40-60 мкм), Fuji Silysia NH гель (силікагель з амінним покриттям) (30-50мкм), Biotage KP-SIL (32-63мкм) або Biotage AMINOSILICA (силікагель з амінним покриттям) (40-75мкм). Препаративну ТШХ здійснювали, використовуючи ТШХ пластинки, заздалегідь покриті Merck силікагелем 60F₂₅₄ (0,5 або 1,0мм товщини). Дані по мас-спектрах низького розрізнення (ЕІ) отримували на мас-спектрометрі безперервної дії (Waters). Дані по мас-спектрах низького розрізнення (електронорозпилювальна іонізація) (ESI) отримували на ZMD™ або ZQ™ (Waters) і мас-спектрометрі. Дані ЯМР отримували в мільйонних частках (м.ч.) при 270МГц (спектрометр JEOL JNM-LA 270), 300МГц (спектрометр JEOL JNM-LA 300) або 600МГц (спектрометр Bruker A VANCE 600). якщо не обумовлено інакше, використовуючи як розчинник дейтеровані хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,9% D) відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього стандарту; використовували стандартні скорочення: с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = кuartет, квінт = квінтет, м = мультиплет, ш. = широкий і так далі. ІЧ спектри отримували на інфрачервоному спектрометрі з Фур'є перетворенням (Shimazu FTIR-8300). Порошкові рентгенограми (PXRD) отримували, використовуючи рентгенівський порошок дифрактометр Rigaku RINT-TTR, забезпечений автоматичним пристроєм зміни зразка, гоніометром для вимірювання кутів від 2 тета до тета, щілинами для пучка, що розходиться, допоміжним монохроматором і скінтіляційним лічильником. Зразок готували до аналізу, упаковуючи порошок в алюмінієвий тримач зразка. Зразок обертали з швидкістю 6000об./хв., і розгортку проводили з швидкістю 4°/хв. при кімнатній температурі при випромінюванні Cu-Kα. Хімічні символи мають своє звичайне значення; т.к. (точка кипіння), т.пл. (точка плавлення), л (літр(и)), мл (мілілітр(и)), г (грам(и)), мг (міліграм(и)), моль (молі), мМоль (мілімолі), екв. (еквівалент(и)), кільк., (кількісний вихід).

Приклад 1

4-[[4-([2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'-(2'Н)-іл)карбоніл]аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбонова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-4-ціанотетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

До перемішаної в N,N-диметилформаміді (200мл) суспензії NaH (17,7г, 0,443моль) в атмосфері N₂ при 0°C по краплях додавали розчин трет-бутилціаноацетату (25,0г, 0,177моль) в N,N-диметилформаміді (100мл). Суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища, і перемішували протягом 1 години. Потім, до суміші додавали біс(2-брометиловий) простий ефір (49,3г, 0,177моль), і отриману суміш перемішували при 90°C протягом 24 годин. Після охолодження до 0°C суміш промивали водою (100мл). Легкі компоненти видаляли випарюванням, і осад осаджували сумішшю етилацетат/толуол (1:2, 500мл) і водою (500мл). Органічну фазу промивали три рази водою (500мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Тверду речовину промивали гексаном, збирали фільтруванням і сушили у вакуумі для отримання 19,0г (57%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого кристала.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,96 (2H, дт, J=3,9Гц, 12,3Гц), 3,73 (2H, дт, J=2,6Гц, 12,3Гц), 2,20-1,94 (4H, м), 1,52 (9H, с).

Стадія 2. трет-Бутил-4-(амінометил)тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-ціанотетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилату (18,95г, 0,0897моль, стадії 1 прикладу 1) і Ні Ренея (1,00г) в метанолі (200мл) гідрували (3 атм.) при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім, суміш фільтрували через подушку целіту, і фільтрат концентрували у вакуумі для отримання 16,01г (83%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого сиропу.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,86 (2H, дт, J=4,1Гц, 11,4 Гц), 3,48 (2H, дт, J=2,5 Гц, 11,5 Гц), 2,75 (2H, с), 2,03 (2H, шир. д, J=10,7 Гц), 1,55-1,35 (13H, м, включаючи 9H, с, 1,49 м.ч.).

Стадія 3. трет-Бутил-4-[(4-оксопіперидин-1-іл)метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

До киплячої із зворотним холодильником суміші трет-бутил-4-(амінометил)тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилату (8,00г, 0,0372моль, стадії 2 прикладу 1) і K_2CO_3 (0,51г, 0,0372моль) в суміші етанол/ H_2O (2:1, 240мл) по краплі додавали 1-етил-1-метил-4-оксопіперидинійодид [12,0г, 0,0445моль. J. Org. Chem. 1995, 60, 4324] в суміші етанол/ H_2O (2:1, 150мл); і при тій же температурі отриману суміш перемішували 1 годину. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок вливали в насичений водний розчин $NaHCO_3$ (200мл), і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (200млх3). Екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (від 3:1 до 2:1), щоб отримати 10,77г (98%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді безбарвного сиропу.

МС (ESI) m/z: 298 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,84 (2H, шир. д, J=11,4 Гц), 3,50 (2H, дт, J=2,0 Гц, 11,7 Гц), 2,85 (4H, т, J=5,9 Гц), 2,61 (2H, с), 2,39 (4H, т, J=6,1 Гц), 2,05 (2H, д, J=11,5 Гц),

1,75-1,45 (11H, м, включаючи 9H, с, 1,49 м.ч.).

Стадія 4. трет-Бутил-4-[[4-ціанопіперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутил-4-[[4-оксопіперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилату (8,77г, 0,0295моль, стадії 3 прикладу 3) в 1,2-диметоксіетані (250мл) при 0°C додавали п-толуолсульфонілметилізоціанід (11,51г, 0,0590моль), етанол (3,96мл, 0,0678моль) і т-бутилат калію (11,58г, 0,1032моль). Отриману суміш перемішували при 50°C протягом 16 годин. Після охолодження, реакційну суміш виливали в насичений водний розчин $NaHCO_3$ (200мл); і суміш три рази екстрагували CH_2Cl_2 (200мл). Екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (2:1), щоб отримати 5,76г (63%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді жовтого сиропу.

МС (LSI) m/z: 309 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,81 (2H, дт, J=3,1 Гц, 11,0 Гц), 3,48 (2H, дт, J=2,1 Гц, 11,7 Гц), 2,76-2,64 (2H, м), 2,64-2,52 (1H, м), 2,50-2,35 (4H, м, включаючи 2H, с, 2,46 м.ч.), 1,98 (2H, шир. д, J=11,9 Гц), 1,92-1,70 (4H, м), 1,65-1,40 (11H, м, включаючи 9H, с, 1,47 м.ч.).

Стадія 5. трет-Бутил-4-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-[[4-ціанопіперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилату (5,76г, 0,0187моль, стадії 4 прикладу 1) і Ni Ренея (3,00г) в метанолі (100мл) гідрували (Затм) при кімнатній температурі 12 годин. Потім, суміш фільтрували через подушку целіту, і фільтрат концентрували у вакуумі для отримання 5,72г (98%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді жовтого сиропу.

МС (ESI) m/z: 313(M+H)⁺.

¹H-ЯМР($CDCl_3$) δ: 3,80 (2H, дт, J=3,1 Гц, 11,5 Гц), 3,49 (2H, дт, J=2,1 Гц, 12,2 Гц), 2,80 (2H, шир. д, J= 11,5 Гц), 2,58-2,40 (4H, м, включаючи 2H, с, 2,43 м.ч.), 2,15 (2H, шир. т, J=7,3 Гц), 1,98 (2H, шир. д, J=13,7 Гц), 1,70-1,40 (16H, м, включаючи 9H, с, 1,47 м.ч.), 1,30-1,10 (2H, м).

Стадія 6. трет-Бутил-4-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолі-1'(2'Н)-іл]карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилат

До перемішаного розчину спіро[циклопентан-1,3'-індол]-2'(1'Н)-ону (600мг, 3,2ммоль. Howard, Harry R. et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 143) і триетиламіну (972мг, 9,6ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) при кімнатній температурі додавали 4-нітрохлорформіат (677мг, 3,4ммоль) і перемішували при температурі навколишнього середовища 3 години. Потім, при кімнатній температурі додавали розчин трет-бутил-4-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилату (1,0г, 3,2ммоль, стадії 5 прикладу 1) в CH_2Cl_2 (5мл) і перемішували 18 годин. Потім, додавали насичений водний розчин $NaHCO_3$ (20мл), екстрагували 3 рази CH_2Cl_2 (30мл). сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували, отримуючи жовто-коричнєве масло. Осад хроматографували на колонці з амінопропілсилікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (11:1), щоб отримати 1,3г (75%) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді прозорого жовтого масла.

МС (ESI) m/z: 526 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,70 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,41-7,10 (3H, м), 3,83-3,75 (2H, м), 3,52-3,47 (2H, м), 3,29-3,20 (2H, м), 2,83-2,75 (2H, м), 2,44 (2H, с), 2,25-1,20 (28H, м).

Стадія 7. 4-[[4-((2'-Оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2')-іл]карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбонова кислота

До розчину трет-бутил-4-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'Н)-іл]карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксилату (2,3 г, 4,38 ммоль, стадії 6 прикладу 1) в CH_2Cl_2 (14 мл) при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (18 мл), і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували, щоб отримати жовте масло; додавали CH_2Cl_2 (200 мл) і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (80 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували, щоб отримати сироп, який хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH_2Cl_2 /метанол (15:1), щоб отримати 2,1 г (кільк.) сполуки, вказаної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини. Перекристалізація з суміші етилацетат/н-гептан дала білий порошок.

МС (ESI) m/z: 470 (M+H)⁺.

т.пл.: 146,3 °C

ІЧ (KBr) ν: 2943, 2864, 1733, 1558, 1465, 1352, 1151, 1109, 759 cm^{-1}

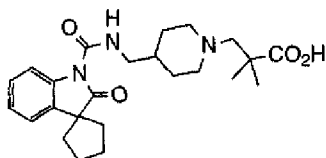
¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, шир. с), 8,21 (1H, д, J-8,1 Гц), 7,30-7,15 (3H, м), 3,95-3,72 (4H, м), 3,40-3,25 (2H, м), 3,20-3,06 (2H, м), 2,65-2,45 (4H, м), 2,25-1,85 (13H, м), 1,60-1,40 (4H, м). Сигнал, що належить до CO_2H , не спостерігали.

Для $O_{26}H_{35}N_3O_5 \cdot 0,25 H_2O$ аналітично розраховано: С, 65,87; Н, 7,55; N, 8,86.

Виявлено: С, 65,58; Н, 7,39; N, 8,86.

Приклад 2

2,2-диметил-3-[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1(2'Н)-іл]карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]пропанова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол-1'(2'H)-іл]карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Вказану в назві сполуку отримували, відповідно до методики, описаної на стадії 6 прикладу 1, з трет-бутил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату.

Rf=0,2 (гексан/етилацетат (8/1))

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,78 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=9 Гц), 7,31-7,10 (3H, м), 4,20-4,05 (2H, м), 3,35-3,25 (2H, м), 2,80-2,60 (2H, м), 2,25-1,80 (9H, м), 1,80-1,65 (2H, м), 1,46 (9H, с), 1,30-1,10 (2H, м).

Стадія 2. 2'-Оксо-N-(піперидин-4-ілметил)спіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-карбоксамід трет-Бутил-4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл]карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,8 ммоль, стадії 1 прикладу 2) розчиняли в 10% HCl в метанолі (20 мл), і суміш 7 годин перемішували при кімнатній температурі. Концентрування дало безбарвне масло, яке хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол/NH₄OH (12/1/0,1) з отриманням 570 мг (кільк.) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

МС (ESI) m/z: 328 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,76 (1H, шир. с), 8,24 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,31-7,10 (3H, м), 3,32-3,25 (2H, м), 3,15-3,09 (2H, м), 2,67-2,60 (2H, м), 2,30-1,60 (12H, м), 1,32-1,10 (2H, м).

Стадія 3. Метил-2,2-диметил-3-[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл]карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]пропаноат

До перемішаного розчину 2'-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)спіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-карбоксаміду (480 мг, 1,5 ммоль, стадії 2 прикладу 2) і метил 2,2-диметил-3-оксопропаноату (248 мг, 1,7 ммоль, Kim, Hwa-Ok et al., Synth. Commun., 1997, 27, 2505) в CH₂Cl₂ (40 мл) при кімнатній температурі однією порцією додавали триацетоксиборогідрид натрію (623 мг, 2,9 ммоль). Суміш перемішували 20 годин при температурі навколишнього середовища. До суміші додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл), екстрагували CH₂Cl₂ (30 млx2), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, отримуючи жовте масло. Осад хроматографували на колонці з амінопропілсилікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (9:1) з отриманням 150 мг (23%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого безбарвного масла.

МС (ESI) m/z: 442 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,72 (1H, шир. с), 8,24 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,31-7,10 (3H, м), 3,65 (3H, с), 3,27-3,20 (2H, м), 2,85-2,75 (2H, м), 2,46 (2H, с), 2,23-1,90 (11H, м), 1,70-1,60 (2H, м), 1,35-1,28 (2H, м), 1,15 (6H, с).

Стадія 4. 2,2-Диметил-3-[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл]карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]пропанова кислота

До перемішаного розчину метил 2,2-диметил-3-[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл]карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]пропаноату (170 мг, 0,38 ммоль, стадії 3 прикладу 2) в оцтовій кислоті (2 мл), додавали H₂SO₄ (113 мг) у воді (2 мл); і суміш 36 годин кип'ятили із зворотним холодильником. Суміш охолоджували до кімнатної температури і повільно додавали твердий NaHCO₃ (500 мг). Отриману суміш концентрували, щоб отримати білу тверду речовину. До твердої речовини додавали CH₂Cl₂ (40 мл) і перемішували 10 хв., сушили над MgSO₄ Розчин фільтрували і концентрували і, в результаті, отримували жовте масло. Масло хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол (14:1), щоб отримати 130 мг (80%) вказаної в назві сполуки у вигляді білої твердої речовини. Перекристалізація з суміші етилацетат/діетиловий ефір давала білий порошок.

МС (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

т.пл.: 189,1 °C

ІЧ (KBr) ν: 2950, 1732, 1600, 1537, 1475, 1348, 1321, 1280, 1153, 964, 873, 758 см⁻¹

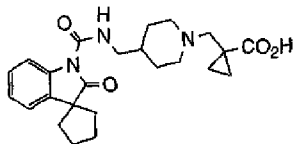
¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,80 (1H, шир. с), 8,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,35-7,10 (3H, м), 3,36-3,20 (2H, м), 3,20-3,10 (2H, м), 2,56 (2H, с), 2,54-2,40 (2H, м), 2,30-1,60 (11H, м), 1,58-1,35 (2H, м), 1,24 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₄H₃₃NO₄ • 0,3H₂O аналітично розраховано: С, 66,58; Н, 7,82; N, 9,71.

Виявлено: С, 66,33; Н, 7,72; N, 9,51.

Приклад 3

1-[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл]карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]метил]циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-1-(йодометил)циклопропанкарбоксилат

До перемішаного розчину діізопропіламіну (7,7 мл, 0,055 моль) в тетрагідрофурані (80 мл) при -70°C повільно додавали н-бутиллітій (1,59 М в циклогексані, 34 мл, 0,055 моль), і суміш 20 хв. перемішували при 0°C. Суміш охолоджували до -78°C, і по краплях додавали трет-бутилциклопропанкарбоксилат (6.5 г, 0.046

моль, Kohlrausch et al., Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem., 1937, 70, 392) в тетрагідрофурані (10 мл), і суміш перемішували протягом 3 годин. Потім, по краплях додавали дйодометан (4,0 мл, 0,050 моль) в тетрагідрофурані (10 мл), і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. До розчину додавали насичений водний розчин NH₄Cl (80 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (50 мл), промивали соляним розчином (20 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, щоб отримати коричневе масло. Масло хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/діетиловий ефір (40:1), щоб отримати 1,9 г вказаної в назві сполуки у вигляді неочищеного продукту. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

Rf: 0,3 (суміш гексан/діетиловий ефір (40:1))

Стадія 2. трет-Бутил-1-[(4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл)метил]циклопропанкарбоксилат

Суміш трет-бутил-1-(йодометил)циклопропанкарбоксилату (1,9 г 6,7 ммоль, стадії 1 Приклади 3), трет-бутил-(піперидин-4-ілметил)карбамату (3,0 г 14 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (5,8 мл, 34 ммоль) в N,N-диметилформаміді (25 мл) нагрівали при 120°C протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду (50 мл), 2 рази екстрагували сумішшю етилацетат/толуол (1:2, 60 мл), 2 рази промивали водою (50 мл), соляним розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, щоб отримати коричневе масло. Масло хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол (10:1), щоб отримати 560 мг (11%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого коричневого масла.

МС (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 4,60 (1H, шир.), 3,08-2,82 (4H, м), 2,59 (2H, с), 2,10-1,90 (2H, м), 1,75-1,55 (4H, м), 1,50-1,05 (23H, м).

Стадія 3. 1 - [[4-(Амінометил)піперидин-1-іл]метил] циклопропанкарбонова кислота

трет-Бутил-1-[(4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл)метил]циклопропанкарбоксилат (211 мг, 0,57 моль, стадії 2 прикладу 3) розчиняли в 10% розчині HCl в діоксані (5 мл), і суміш 4 години перемішували при кімнатній температурі. Отриману в результаті коричневу суспензію концентрували з отриманням 150 мг (кільк.) сполуки, вказаної в назві, у вигляді біло-коричневої твердої речовини. Її використовували без додаткового очищення.

МС(ESI)m/z:211 (M+H)⁺.

Стадія 4. 1-[[4-((2'-Оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл]аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклопропанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклопропанкарбоної кислоти (стадія 3 прикладу 3). Очищення здійснювали на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол (18:1~10:1), щоб отримати 130 мг (53%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину розтирали в суміші гексан/діетиловий ефір, і збирали фільтруванням з отриманням сполуки, вказаної в назві, у вигляді білої твердої речовини.

МС (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

т.пл.: 186,5°C.

ІЧ (KBr) ν: 3300, 2960, 2908, 1743, 1697, 1542, 1463, 1348, 1267, 1161, 1143, 1105, 779 см⁻¹

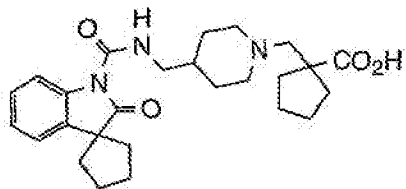
¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 8,81 (1H, шир. с), 8,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,32-7,14 (3H, м), 3,43-3,15 (4H, м), 2,59 (2H, с), 2,30-1,60 (17H, м), 0,65-0,56 (2H, м). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₄H₃₁N₃O₄ аналітично розраховано: С, 67,74; Н, 7,34; N, 9,88.

Знайдено: С, 67,45; Н, 7,36; N, 9,80.

Приклад 4

1-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл]аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклопентанкарбонова кислота



Стадія 1. Метил-1-(йодометил)циклопентанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 1 прикладу 3, з метилциклопентанкарбоксилату.

¹H-ЯМР (CDCI₃) δ: 3,73 (3H, с), 3,42 (2H, с), 2,30-2,15 (2H, м), 1,80-1,55 (6H, м).

Стадія 2. Метил-1-[(4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл)метил]циклопентанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 2 прикладу 3, з метил-1-(йодометил)циклопентанкарбоксилату.

МС (ESI) m/z: 355 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 4,58 (1H, шир. с), 3,66 (3H, с), 2,97 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,77 (2H, шир. д, J=11,5 Гц), 2,55 (2H, с), 1,70-1,50 (9H, м), 1,44 (9H, с), 1,25-1,08 (2H, м).

Стадія 3. Метил-1 - [[4-(амінометил)піперидин-1 -іл]метил]циклопентанкарбоксилат

Розчин метил-1-[(4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл)метил]циклопентанкарбоксилату (1,16 г, 3,27 ммоль, стадії 2 прикладу 4) в CH₂Cl₂ (25 мл) і трифтороцтову кислоту (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш потім концентрували, підлужували насиченим водним розчином NaHCO₃ (100 мл) і п'ять разів екстрагували CHCl₃ (100 мл). Об'єднані екстракти сушили над

MgSO₄, фільтрували і концентрували для отримання 0,831 г (100%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді жовтого сиропу.

МС (ESI) m/z: 255 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,66 (3H, с), 2,78 (2H, д, J=11,5 Гц), 2,62-2,50 (4H, м), 2,15-1,98 (4H, м), 1,80-1,40 (9H, м), 1,30-1,05 (2H, м).

Стадія 4. Метил-1-[[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклопентанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній на стадії 6 прикладу 1, з метил-1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклопентанкарбоксилату (стадія 3 прикладу 4).

МС (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,71 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,34-7,10 (3H, м), 3,66 (3H, с), 3,28-3,20 (2H, м), 2,82-2,75 (2H, м), 2,56 (2H, с), 2,25-1,40 (21H, м), 1,38-1,12 (2H, м).

Стадія 5. 1-[[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклопентанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-1-[[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-Г(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклопентанкарбоксилату (стадія 4 прикладу 4).

МС (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

т.пл.: 188,1°C.

ІЧ (KBr) ν: 3301, 2935, 2869, 1730, 1602, 1531, 1469, 1278, 1147, 758 см⁻¹.

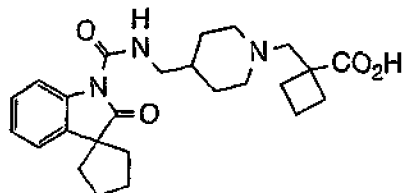
¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,80 (1H, шир. с), 8,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,32-7,14 (3H, м), 3,31 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,23-3,12 (2H, м), 2,67 (2H, с), 2,50-2,32 (2H, м), 2,31-1,56 (17H, м), 1,55-1,32 (4H, м). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₆H₃₅N₃O₄•0,5 H₂O аналітично розраховано: С, 67,51; Н, 7,84; N, 9,08

Знайдено: С, 67,17; Н, 7,83; N, 8,85.

Приклад 5

1-[[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота



Стадія 1. Метил-1-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилат

До перемішаної суміші трет-бутил-(піперидин-4-ілметил)карбамату (12,8 г, 60 ммоль) і метил-1-формілциклобутанкарбоксилату (2,13 г, 15 ммоль, Davis, Charles R.; Swenson, Dale C; Burton, Donald J., J. Org. Chem., 1993, 58, 6843) в тетрагідрофурані (50 мл) при температурі навколишнього середовища додавали оцтову кислоту (8,6 мл, 150 ммоль). Після 30 хв., до суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію (12,7 г, 60 ммоль). Потім, протягом 2 годин суміш нагрівали до 60°C. Після охолодження реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO₃. Водний шар 3 рази екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднану органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (1:1) для отримання 4,25 г (83%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді білої твердої речовини.

МС(ESI)m/z:341 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,69 (3H, с), 2,96 (2H, т, J=6,2 Гц), 2,75 (2H, д, J=11,4 Гц), 2,67 (2H, с), 2,37-2,46 (2H, м), 1,78-2,05 (6H, м), 1,45-1,65 (2H, м), 1,43 (9H, с), 1,09-1,21 (2H, м).

Стадія 2. Метил-1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 3 прикладу 4 з метил-1-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилату (стадія 1 прикладу 5).

МС(ESI)m/z: 241 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,67 (3H, с), 2,72-2,78 (2H, м), 2,66 (2H, с), 2,54 (2H, д, J=6,2 Гц), 2,34-2,47 (2H, м), 1,79-2,04 (8H, м), 1,54-1,64 (2H, м), 1,05-1,35 (3H, м).

Стадія 3. Метил-1-[[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з метил-1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилату (стадія 2 прикладу 5).

МС (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,71 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,35-7,10 (3H, м), 3,70 (3H, с), 3,27-3,21 (2H, м), 2,88-2,70 (2H, м), 2,68 (2H, с), 2,49-2,35 (2H, м), 2,28-2,15 (2H, м), 2,14-1,75 (13H, м), 1,70-1,62 (2H, м), 1,34-1,15 (2H, м).

Стадія 4. 1 - [[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-1-[[4-(((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилату (стадія 3 прикладу 5).

МС (ESI)m/z: 440 (M+H)⁺.

т.пл.: 171,0°C.

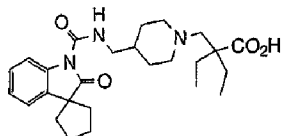
ІЧ (KBr) ν : 3303, 2937, 2868, 1728, 1537, 1461, 1280, 1226, 1145, 765, 750 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (1H, шир. с), 8,20 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,32-7,12 (3H, м), 3,30 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,14-3,00 (2H, м), 2,77 (2H, с), 2,60-2,46 (2H, м), 2,45-1,70 (17H, м), 1,54-1,35 (2H, м). Сигнал, що належить до CO_2H , не спостерігали.

Для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_{33}\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ аналітично розраховано: С, 66,94; Н, 7,64; N, 9,37.

Знайдено: С, 66,95; Н, 7,75; N, 9,32.

Приклад 6

2-етил-2-[[4-[[[(2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2H)-іл)карбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]бутанова кислота



Стадія 1. Метил-2-[[4-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]-2-етилбутаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, показаному для стадії 1 прикладу 5, за допомогою застосування метил-2-етил-2-формілбутаноату (Okano, K.; Morimoto, T.; Sekiya, M. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1985, 3, 119).

МС (ESI) m/z : 357 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,62-4,48 (1H, шир.), 3,65 (3H, с), 3,01-2,93 (2H, м), 2,73-2,65 (2H, м), 2,46 (2H, с), 2,13-2,02 (2H, м), 1,73-1,50 (6H, м), 1,44 (9H, с), 1,28-1,10 (3H, м), 0,76 (6H, т, $J=7,5$ Гц).

Стадія 2. Метил-2-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]-2-етилбутаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 3 прикладу 4 з метил-2-[[4-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]-2-етилбутаноату (стадія 1 прикладу 6).

МС (ESI) m/z : 459 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,92-8,86 (1H, м), 8,28-8,23 (1H, м), 7,20-7,12 (3H, м), 4,77-4,61 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,27 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,75-2,66 (2H, м), 2,47 (2H, с), 2,16-2,05 (2H, м), 1,72-1,49 (10H, м), 1,38-1,21 (5H, м), 0,76 (6H, д, $J=7,5$ Гц).

Стадія 3. Метил-2-етил-2-[[4-[[[(2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2H)-іл)карбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]бутаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з метил-2-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]-2-етилбутаноату (стадія 2 прикладу 6).

МС (ESI) m/z : 470 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,72 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,30-7,13 (3H, м), 3,65 (3H, с), 3,24 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 2,75-2,69 (2H, м), 2,47 (2H, м), 2,30-1,50 (20H, м), 1,35-1,20 (2H, м), 0,76 (3H, т, $J=6,0$ Гц).

Стадія 4. 2-Етил-2-[[4-[[[(2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2H)-іл)карбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]бутанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-2-етил-2-[[4-[[[(2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2H)-іл)карбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]бутаноату (стадія 3 Прикладу 6).

МС (ESI) m/z : 456 (M+H)⁺.

ІЧ (KBr) ν : 3323, 2937, 1732, 1596, 1539, 1463, 1348, 1147, 746 cm^{-1}

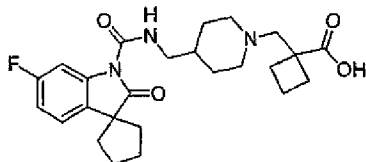
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (1H, шир. с), 8,22 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,35-7,15 (3H, м), 3,31 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,18-3,05 (2H, м), 2,61 (2H, с), 2,57-2,40 (2H, м), 2,30-1,25 (17H, м), 0,88 (6H, т, $J=9,0$ Гц). Сигнал, що відноситься до CO_2H , не спостерігали.

Для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ аналітично розраховано: С, 67,48; Н, 8,23; N, 9,08.

Знайдено: С, 67,87; Н, 8,13; N, 8,95.

Приклад 7

1-[[4-[[[(6'-фтор-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2H)-іл)карбоніл]аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота



Стадія 1. Етил-1-[[4-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 3 прикладу 8, з [циклобутиліден(етокси)метокси](триметил)силану (Kuo, Y.-N, et al., J. Chem. Soc. D., 1971, 136).

МС (ESI) m/z : 355 (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,55 (1H, шир.), 4,17 (2H, қ, $J=7,1$ Гц), 2,96 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 2,76 (2H, д, $J=11,4$ Гц), 2,48-2,33 (2H, м), 2,05-1,80 (6H, м), 1,43 (9H, с), 1,25 (3H, қ, $J=7,1$ Гц), 1,40-1,05 (7H, м).

Стадія 2. 1-[[4-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота

Суміш етил-1-[[4-[[[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбоксилату (4,2 г, 11,9 ммоль, стадії 1 прикладу 7), 2н, NaOH (18 мл) і етанолу (12 мл) прогрівали при 50°C протягом 4 годин. Отриманий розчин охолоджували на крижаній бані і додавали 2н. HCl (приблизно, 19 мл), поки рН суміші не дорівнювала, приблизно, 5-6. Все екстрагували 3 рази сумішшю CH_2Cl_2 /ізопропанол (3:1, 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4) і фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням 3,8 г (98%)

сполуки, вказаної в назві, у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,08 (1H, м), 3,20-3,10 (2H, м), 3,08-2,99 (2H, м), 2,91(2H, с), 2,60-2,38 (4H, м), 2,35-2,16 (2H, м), 2,05-1,76 (6H, м), 1,65 (1H, м), 1,44 (9H, с).

Стадія 3. 4-Метилбензолсульфонат-1 - [[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил] циклобутанкарбонової кислоти

Суміш 1-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти (30 г, 92 ммоль, стадії 2 прикладу 7) в тетрагідрофурані (150 мл) 10 хв. перемішували при кімнатній температурі в 500 мл, 3-горлій круглодонній колбі в атмосфері N₂. До цієї суспензії при кімнатній температурі додавали, розчин моногідрату п-толуолсульфокислоти (52,4 г, 276 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл). Після перемішування при вказаній температурі протягом 10 хв., отриманий розчин гріли в умовах утворення флегми протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури дуже повільно протягом 1 години додавали триетиламін (28,1 мл, 202 ммоль) з внесенням затравки. Під час додавання триетиламіну випадав білий осад. Отриману білу суспензію перемішували при кімнатній температурі 6 годин і фільтрували, отримуючи тверду речовину, яку 2 рази промивали тетрагідрофураном (по 100 мл), сушили 5 годин при 50°C, щоб отримати 35 г (96%) вказаної в назві сполуки у вигляді білого порошку.

т.пл.: 210°C

¹H-ЯМР(D₂O) δ: 7,40 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,07 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,28-3,00 (4H, м), 2,80-2,57 (4H, м), 2,09 (3H, с), 2,18-1,97 (2H, м), 1,85-1,58 (8H, м), 1,36-1,12 (2H, м).

Стадія 4. 1-[[4-(((6'-фтор-2'-оксопіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 6'-фторспіро[циклопентан-1,3'-індол]-2'(1'H)-ону (Joensson, N et al., Acta Chem, Scand. Ser. У, 1974, 28, 225) і 4-метилбензолсульфонату 1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти (стадія 3 прикладу 7).

МС (ESI)m/z: 458 (M+H)⁺.

т.пл.: 150,3°C

ІЧ (KBr) ν: 3305, 2935, 1735, 1602, 1492, 1440, 1357, 1296, 1228, 1157, 1095, 869 см⁻¹.

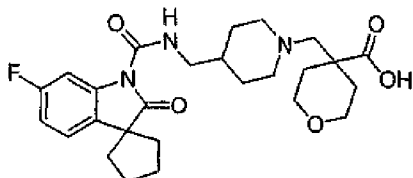
¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,73 (1H, шир. с), 8,01 (1H, дд, J=5,4, 8,1 Гц), 6,92-6,83 (1H, м), 3,30 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,15-3,03 (2H, м), 2,78 (3H, с), 2,64-2,50 (2H, м), 2,45-1,70 (16H, м), 1,55-1,36 (2H, м). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₅H₃₂N₃O₄•0,4 H₂O аналітично розраховано: С, 64,61; Н, 7,11; N, 9,01.

Знайдено: С, 64,31; Н, 7,11; N, 9,05.

Приклад 8

4-[[4-(((6'-фтор-2'-оксопіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбонова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-[[1-(етоксиметил)піперидин-4-іл]метил]карбамат

До перемішаного розчину трет-бутил-(піперидин-4-ілметил)карбамату (7,0 г, 33 ммоль) в етанолі (19 мл) при температурі навколишнього середовища додавали параформальдегід (1,2 г, 39 ммоль) і K₂CO₃ (5,4 г, 39 ммоль). Суміш 4 години перемішували при температурі навколишнього середовища. Суміш фільтрували, і фільтрувальний осад промивали етанолом (50 мл). Леткі компоненти видаляли випаровуванням, щоб отримати 8,9 г (кільк.) сполуки, вказаної в назві, у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 4,60 (1H, шир. с), 4,07 (2H, с), 3,49 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,08-2,83 (4H, м), 2,50-2,36 (2H, м), 1,75-1,60 (2H, м), 1,44 (9H, с), 1,52-1,35 (1H, м). 1,19(3H, т, J=7,1 Гц), 1,31-1,12 (2H, м).

Стадія 2. [Метокси(тетрагідро-4H-піран-4-іліден)метокси](триметил)силан

До перемішаного розчину діізопропіламіну (1,6 г, 0,016 моль) в тетрагідрофурані (4 мл) при 0°C в атмосфері азоту по краплях додавали н-бутиллітій (1,59 М в гексані, 9,2 мл, 0,014 моль) і 20 хв. перемішували. Потім реакційну суміш охолоджували до -40°C і додавали метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат (1,9 г, 0,013 моль) і триметилсилілхлорид (2,0 мл, 0,015 моль) в тетрагідрофурані (1 мл), і отриману суміш поступово, більше 3 годин, нагрівали до кімнатної температури. Леткі компоненти видаляли випаровуванням, і осад фільтрували через подушку целіту, промиваючи гексаном. Фільтрат сушили у вакуумі, щоб отримати 2,9 г (кільк.) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого жовтого масла.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,64-3,59 (4H, м), 3,52 (3H, с), 2,24 (2H, т, J=5,2 Гц), 2,15 (2H, т, J=5,3 Гц), 0,22 (9H, с).

Стадія 3. Метил-4-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутил-[[1-(етоксиметил)піперидин-4-іл]метил]карбамату (4 г, 14 ммоль, стадії 1 прикладу 8) і [метокси(тетрагідро-4H-піран-4-іліден)метокси](триметил)силану (2,9 г, 13 ммоль, стадії 2 прикладу 8) в CH₂Cl₂ (30 мл) при 0°C по краплях додавали триметилсилілтрифторметансульфонат (0,24 мл, 1,3 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 12 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150 мл), екстрагували 2 рази CH₂Cl₂ (по 30 мл), і об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію і фільтрували. При видаленні розчинника отримали осад, який хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1:1), щоб отримати 6,3 г (64%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого безбарвного масла.

МС(ESI)m/z:371 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 4,57 (1H, шир. с), 3,84-3,78 (2H, м), 3,70 (3H, с), 3,49-3,41 (2H, м), 2,99-2,95 (2H, м), 2,73-2,68 (2H, м), 2,47 (2H, с), 2,19-2,11 (2H, м), 2,06-2,01 (2H, м). 1,61-1,51 (5H, м), 1,44 (9H, с), 1,24-1,11 (2H, м).

Стадія 4. 4-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл)метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбонова кислота

До розчину метил-4-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл)метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату (6,47 г, 17,5 ммоль, стадії 3 прикладу 8) в метанолі (32 мл), додавали 5 н. водний розчин NaOH (10 мл) при кімнатній температурі (екзотерміч.). Отриманий розчин перемішували при 60°C протягом 7 годин, потім охолоджували на крижаній бані до 5-10°C. До цього розчину додавали 5 н. водний розчин HCl (10 мл), і отриманий розчин (рН, приблизно, дорівнює 6) концентрували. До осаду додавали 2-пропанол (80 мл). Цей розчин концентрували. До осаду додавали 2-пропанол (80 мл) і знов концентрували. Осад розбавляли етанолом (80 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години. Фільтрували через подушку целіту (5,0 г) для видалення NaCl. Подушку целіту промивали етанолом (20 мл), і об'єднаний фільтрат концентрували. До осаду додавали CH₃CN (40 мл) і концентрували. Під час виконання цієї методики спостерігали утворення білого осаду. До осаду додавали CH₃CN (40 мл), і отриману суспензію 2 години перемішували при кімнатній температурі. Цю суміш фільтрували і отриману тверду речовину промивали CH₃CN (10 мл), потім сушили при зниженому тиску, щоб отримати 4,1 г (65%) вказаної в назві сполуки у вигляді білого порошку.

т.пл.: 129°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 4,66 (1H, м), 3,93-3,82 (3H, м), 3,15-2,99 (4H, м), 2,58 (2H, с), 2,58-2,45 (2H, м), 1,98-1,76 (4H, м), 1,55-1,35 (6H, м), 1,44 (9H, с).

Стадія 5. 4-Метилбензолсульфонат-4-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти

4-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл)метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбонову кислоту (10 г, 28 ммоль, стадії 4 прикладу 8) в атмосфері N₂ вміщували в 300 мл, 3-горлу круглодонну колбу, і при кімнатній температурі вливали розчин моногідрату п-толуолсульфокислоти (16 г, 84 ммоль) в ізопропанолі (150 мл). Отриману суміш 7 годин перемішували при 60°C в атмосфері N₂ і повільно по краплях протягом 2 годин додавали триетиламін (8,6 мл, 62 ммоль) з внесенням затравки. Під час додавання триетиламіну утворювався білий осад. Отриману білу суспензію перемішували 3 години при 60°C. 5 годин при 50°C і 10 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували і отриману тверду речовину промивали ізопропанолом (100 мл), сушили 5 годин при 50°C, щоб отримати 10,5 г (87%) вказаної в назві сполуки у вигляді білого порошку.

т.пл.: 247°C

¹H-ЯМР(D₂O) δ: 7,54 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,22 (2H, J=7,4 Гц), 3,80-3,65 (2H, м), 3,55-3,40 (4H, м), 3,20-2,75 (6H, м), 2,24 (3H, с), 1,90-1,80 (6H, м), 1,55-1,35 (4H, м).

Стадія 6. 4-[[4-((6'-Фтор-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно}метил]піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 6'-фторспіро[циклопентан-1,3'-індол]-2'(1'H)-ону (Joensson, N et al. Acta Chem. Scand. Ser. 6. 1974, 28, 225) і 4-метилбензолсульфонату 4-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти (стадія 5 прикладу 8).

МС (ESI) m/z: 488 (M+H)⁺.

т.пл.: 161,3°C

ІЧ (KBr) ν: 3315, 2943, 2869, 1733, 1604, 1541, 1473, 1359, 1298, 1228, 1157, 1099, 867 см⁻¹.

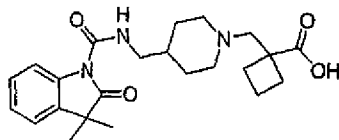
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,16-7,11 (1H, м), 6,90-6,84 (1H, м), 3,90-3,75 (4H, м), 3,31 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,18-3,06 (2H, м), 2,65-2,45 (4H, м), 2,25-1,75 (13H, м), 1,58-1,40 (4H, м). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₆H₃₄FN₃O₄•0,4 H₂O аналітично розраховано: С, 63,12; Н, 7,09; N, 8,49.

Знайдено: С, 62,83; Н, 7,09; N, 8,45.

Приклад 9

4-[[4-((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно}метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота



Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986. 29, 1832) і 4-метилбензолсульфонату-1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти (стадія 3 прикладу 7).

МС(ESI)m/z: 414(M+H)⁺.

т.пл.: 170,9°C

ІЧ (KBr) ν: 3440, 3296, 2933, 1735, 1705, 1608, 1541, 1382, 1346, 1271, 1159, 966, 773 см⁻¹.

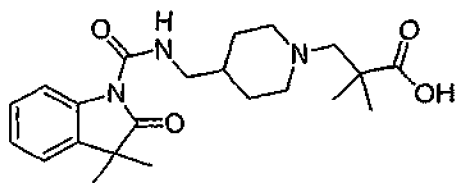
¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,78 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,35-7,18 (2H, м), 3,31 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,12-3,01 (2H, м), 2,78 (2H, с), 2,61-2,48 (2H, м), 2,45-2,25 (3H, м), 2,00-1,75 (6H, м), 1,44 (3H, с), 1,55-1,40 (6H, м). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₃H₃₁N₃O₄•0,4 H₂O аналітично розраховано: С, 65,66; Н, 7,62; N, 9,99.

Знайдено: С, 65,82; Н, 7,64; N, 9,89.

Приклад 10

3-[[4-((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно}метил]піперидин-1-іл]пропанова



Стадія 1. Етил-3-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропаноат

Суміш трет-бутил-(піперидин-4-ілметил)карбамату (3,0 г, 14 ммоль) і етилакрилату (1,7 г, 17 ммоль) в етанолі (30 мл) кип'ятили із зворотним холодильником 1 годину. Після охолодження до кімнатної температури, розчин концентрували, щоб отримати прозоре безбарвне масло. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH_2Cl_2 /метанол (14:1), щоб отримати 4,0 г (91%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого безбарвного масла.

МС (ESI) m/z : 315 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 4,61 (1H, шир. с), 4,13 (2H, кв, J=8,1 Гц), 3,01 (2H, т, J=5,4 Гц), 2,98-2,80 (2H, м), 2,05-1,90 (2H, м), 1,70-1,60 (2H, м), 1,44 (9H, с), 1,25 (3H, т, J=8,1H), 1,55-1,20 (4H, м).

Стадія 2. Етил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]пропаноат

До перемішаного розчину етил-3-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропаноату (500 мг, 1,6 ммоль, стадії 1 прикладу 10) в CH_2Cl_2 (5 мл) при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1,2 мл, 16 ммоль) і перемішували протягом ночі. Суміш концентрували, і залишкове масло розчиняли в CH_2Cl_2 (60 мл), додавали твердий K_2CO_3 (5 г), і 10 хв. перемішували. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували для отримання етил-3-[4-(амінометил)піперидин-1-іл]пропаноату у вигляді блідо-жовтого масла. Нижченаведену реакцію поєднання здійснювали по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, виходячи з 3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Robertson. David W et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 1832) і етил-3-[4-(амінометил)піперидин-1-іл]пропаноату.

МС (ESI) m/z : 428 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,73 (1H, шир. с), 8,25 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,34-7,10 (2H, м), 4,13 (2H, кв, J=8,1 Гц), 3,29 (2H, т, J=5,4 Гц), 2,98-2,85 (2H, м), 2,69 (2H, т, J=8,1 Гц), 2,49 (2H, т, J=8,1 Гц), 2,05-1,95 (2H, м), 1,81-1,70 (2H, м), 1,50-1,20 (13H, м).

Стадія 3. 3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]пропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з етил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]пропаноату (стадія 2 прикладу 10).

МС (ESI) m/z : 374 (M+H)⁺.

ІЧ (KBr) ν : 3315, 1733, 1606, 1541, 1460, 1379, 1344, 1269, 1163, 958, 769 cm^{-1}

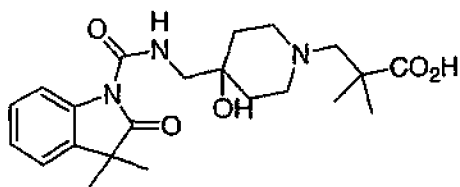
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,79 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,40-7,15 (3H, м), 3,40-3,24 (2H, м), 3,20-3,18 (2H, м), 2,85-2,73 (2H, м), 2,39-2,21 (2H, м), 2,00-1,75 (3H, м), 1,55-1,30 (10H, м). Сигнал, що належить до CO_2H , не спостерігали.

Для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{MeOH} \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ аналітично розраховано: С, 58,57; Н, 7,46; N, 9,90.

Знайдено: С, 58,94; Н, 7,16; N, 9,81.

Приклад 11

3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-(((3,3 - диметил-2-оксо-2,3 - дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл)карбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) і трет-бутил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату.

МС (ESI) m/z : 402 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,76 (1H, шир. с), 8,24 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,34-7,15 (3H, м), 4,25-4,03 (2H, м), 3,36-3,23 (2H, м), 2,79-2,60 (2H, м), 1,85-1,69 (2H, м), 1,55-1,36 (16H, м), 1,30-1,10 (2H, м).

Стадія 2. 3,3-Диметил-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)індолін-1-карбоксамід

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 2 прикладу 2, з трет-бутил-4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (стадія 1 прикладу 11).

МС (ESI) m/z: 302 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,74 (1H, шир. с), 8,25 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,34-7,15 (3H, м), 3,29 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,15-3,05 (2H, м), 2,67-2,55 (2H, м), 1,80-1,74 (2H, м), 1,43 (6H, с), 1,28-1,18 (2H, м). Сигнал, що належить до NH (піперидин), не спостерігали.

Стадія 3. Метил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії з прикладу 2, з 3,3-диметил-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)індолін-1-карбоксаміду (стадія 2 прикладу 11).

МС (ESI)m/z:416(M+H)⁺

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,70 (1H, шир. с), 8,25 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,33-7,15 (3H, м), 3,65 (3H, с), 3,25 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,84-2,72 (2H, м), 2,46 (2H, с), 2,23-2,10 (3H, м), 1,73-1,54 (2H, м), 1,43 (6H, м), 1,38-1,24 (2H, м), 1,15 (6H, с).

Стадія 4. 3-[4-(((3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 3 прикладу 11).

МС (ESI) m/z: 402 (M+H)⁺.

т.пл.. 164,5°C

ІЧ (KBr) ν: 3402, 3317, 2943, 2858, 1616, 1596, 1541, 1498, 1307, 1263, 1105, 985 см⁻¹.

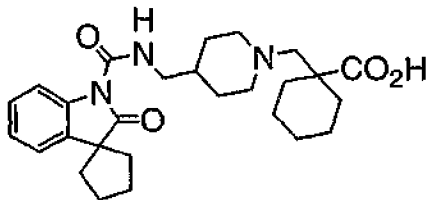
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,78 (1H, шир. с), 8,24 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,34-7,18 (3H, м), 3,32 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,24-3,06 (2H, м), 2,60-2,38 (4H, м), 1,97-1,65 (3H, м), 1,60-1,28 (8H, м), 1,24 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₂H₃₁N₃O₄ аналітично розраховано: С, 65,81; Н, 7,78; N, 10,47.

Знайдено: С, 65,56; Н, 7,83; N, 10,36.

Приклад 12

3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота



Стадія 1. N-[(1-бензил-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-3,3-диметил-2-оксоіндолін-1-карбоксамід

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Robertson, David W et al. J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) і 4-(амінометил)-1-бензилпіперидин-4-олу (Somanathan, R. et al., Synth. Commun., 1994, 24, 1483).

МС (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,93 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,35-7,16 (8H, м), 5,30 (2H, с), 3,54 (2H, с), 3,45 (2H, д, J=5,4 Гц), 2,70-2,56 (2H, м), 2,46-2,33 (2H, м), 2,27 (1H, с), 1,80-1,67 (2H, м), 1,43 (6H, м).

Стадія 2. N-[(4-Гідроксипіперидин-4-іл)метил]-3,3-диметил-2-оксоіндолін-1-карбоксамід

Суміш N-[(1-бензил-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-3,3-диметил-2-оксоіндолін-1-карбоксаміду (280 мг, 0,68 ммоль, стадії 1 прикладу 12) і гідроксиду паладію (80 мг, 20% мас. Pd/вуглецевий носій) в 10% розчині HCl в метанолі 20 годин перемішували в атмосфері H₂. Суміш фільтрували через подушку целіту, промивали метанолом, і фільтрат концентрували для отримання білого-жовтого масла. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол/NH₄OH (10:1:0,2) з отриманням 73 мг (34%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого жовтого масла.

МС (ESI)m/z:318(M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,95 (1H, шир. с), 8,25-8,16 (1H, м), 7,35-7,12 (3H, м), 3,51-3,40 (4H, м), 3,05-2,80 (4H, м), 1,75-1,55 (2H, м), 1,44 (6H, с).

Стадія 3. Метил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]гідроксипіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 3 прикладу 2, з N-[(4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-3,3-диметил-2-оксоіндолін-1-карбоксаміду (стадія 2 прикладу 12).

Rf: 0,25 (амінопропілсилікагель; гексан/етилацетат (2/1))

МС (ESI) m/z: 432 (M+H)⁺.

Стадія 4. 3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]гідроксипіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 3 прикладу 12).

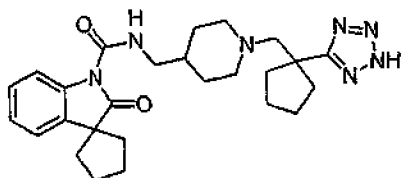
МС (ESI)m/z:418(M+H)⁺

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,01 (1H, шир. с), 8,20 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,33-7,15 (3H, м), 3,50-3,45 (2H, м), 3,00-2,85 (4H, м), 2,65-2,55 (2H, м), 1,81-1,45 (4H, м), 1,45 (6H, с), 1,25 (6H, с). Сигнали, що належать до OH і CO₂H, не спостерігали.

МС HRMS (FAB) (M+H)⁺: розраховано для C₂₂H₃₂O₅N₃ - 418,2342; знайдено -418,2356.

Приклад 13

1-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклогексанкарбонова кислота



Стадія 1. Метил-1-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл)метил]циклогексанкарбоксилат
Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 3 прикладу 8 шляхом застосування [циклогексиліден(метокси)метокси](триметил)силану (Hannaby, Malcolm et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 303).

МС (ESI) m/z: 369 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 4,56 (1H, шир. с), 3,66 (3H, с), 2,97 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,71 (2H, шир. д, J=11,7 Гц), 2,43 (2H, с), 2,11 (2H, шир. т, J=11,5 Гц), 2,03 (2H, шир. д, J=11,4 Гц), 1,65-1,10 (22H, м).

Стадія 2. Метил-1-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклогексанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 2 прикладу 10, з метил-1-[[4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл)метил]циклогексанкарбоксилату (стадія 1 прикладу 13).

МС (ESI) m/z: 482 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 8,71 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,34-7,15 (3H, м), 3,66 (3H, с), 3,24 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,80-2,68 (2H, м), 2,44 (2H, с), 2,25-1,15 (25H, м).

Стадія 3. 1-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклогексанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 4 прикладу 2 з метил 1-[[4-((2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклогексанкарбоксилату (стадія 2 прикладу 13).

МС (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺

т.пл.: 160,4°C

ІЧ (KBr) ν: 3300, 2923, 2862, 1728, 1600, 1552, 1469, 1346, 1265, 1222, 1143, 752 см⁻¹

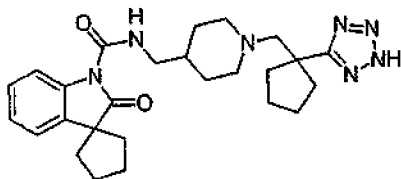
¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 8,80 (1H, шир. с), 8,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,32-7,13 (3H, м), 3,30 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,16-3,03 (2H, м), 2,60 (2H, с), 2,55-2,40 (2H, м), 2,27-1,26 (23H, м). Сигнал, що належить до СО₂H, не спостерігали.

Для C₂₇H₃₇N₃O₄•0,8 H₂O аналітично розраховано: С, 67,28; Н, 8,07; N, 8,72.

Знайдено: С, 67,46; Н, 8,05; N, 8,66.

Приклад 14

2'-оксо-N-[(1-[[1-(1H-тетразол-5-іл)циклопентил]метил]піперидин-4-іл)метил]спіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-карбоксамід



Стадія 1. Етиловий ефір α-циклопентилтетразол-5-оцтової кислоти

До перемішаного розчину етилового ефіру 1-ціано-1-циклопентанкарбонової кислоти (6,19 г, 37,0 ммоль, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 369-374) в 1,4-діоксані (100 мл) при температурі навколишнього середовища додавали (CH₃CH₂CH₂CH₂)₃SnN₃ (12,3 г, 37,0 ммоль). Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником 15 годин і концентрували при зниженому тиску. До отриманого осаду додавали 4 М НСІ в 1,4-діоксані (50 мл) і концентрували при зниженому тиску. Отримане масло двічі промивали гексаном з отриманням неочищеного продукту сполуки, вказаної в назві, у вигляді жовтого масла, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2. Етиловий ефір 2-бензил-α-циклопентил-2H-тетразол-5-оцтової кислоти

До перемішаної суміші етилового ефіру α-циклопентилтетразол-5-оцтової кислоти, (стадії 1 прикладу 14) і K₂CO₃ (12,3 г, 89,0 ммоль) в ацетоні (200 мл) додавали бензилбромід (4,84 мл, 40,7 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Отриману суміш перемішували при 50°C протягом 14 годин і концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (10:1) з отриманням 2,95 г (27% на 2 стадіях) сполуки, вказаної в назві.

МС(ESI)m/z:301(M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,45-7,23 (5H, м), 5,73 (2H, с), 4,11 (2H, кв. J=7,1 Гц), 2,55-2,35 (4H, м), 1,88-1,56 (4H, м), 1,12 (3H, т, J=7,1 Гц).

Стадія 3. 2-Бензил-α-циклопентил-2H-тетразол-5-ацетальдегід

До перемішаної суміші етилового ефіру 2-бензил-α-циклопентил-2H-тетразол-5-оцтової кислоти, (2,92 г, 9,72 ммоль, стадії 2 прикладу 14) в CH₂Cl₂ (50 мл) при -78°C додавали гідрід діізобутилалюмінію (1,0 М в толуолі, 22,5 мл, 22,5 ммоль). Отриману суміш перемішували 5 годин при -78°C. До суміші додавали 2 М

водний розчин HCl (50 мл) і насичений водний розчин NH₄Cl (10 мл). Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (10:1) з отриманням 862 мг (35%) сполуки, вказаної в назві.

МС (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,71 (1H, с), 7,50-7,30 (5H, м), 5,74 (2H, с), 2,45-2,18 (4H, м), 1,85-1,66 (4H, м).

Стадія 4. трет-Бутил-[[1-(2-(2-бензилтетразол)-2-циклопентилметил)піперидин-4-іл]метил]карбамат

До перемішаного розчину 2-бензил-α-циклопентил-2H-тетразол-5-ацетальдегіду (850 мг, 3,32 ммоль, стадія 3 прикладу 14) і трет-бутил-(піперидин-4-ілметил)карбамату (7,11 г, 33,2 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) додавали NaBH(OAc)CH₃ (3,52 г, 16,6 ммоль) і оцтову кислоту (1,03 г, 16,9 ммоль). Отриману суміш перемішували при 60°C протягом 13 годин, і концентрували при зниженому тиску. До перемішаного осаду додавали насичений водний розчин NaHCO₃ і CH₂Cl₂. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (11) з отриманням 1.19 г (79%) сполуки, вказаної в назві.

МС (ESI) m/z: 455 (M+H)⁺.

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 7,43-7,23 (5H, м), 5,72 (2H, с), 4,67 (1H, шир. т), 2,88 (2H, м), 2,66 (2H, шир. с), 2,48 (2H, м), 2,24 (2H, м), 1,93 (2H, м), 1,83 (2H, м), 1,78-1,48 (4H, м), 1,43 (9H, с), 1,37 (2H, м), 1,23 (1H, м), 0,94 (2H, м).

Стадія 5. ((1-[1-(2-Бензил-2H-тетразол-5-іл)циклопентил]піперидин-4-іл)метил)амін

Суміш трет-бутил-[[1-(2-(2-бензилтетразол)-2-циклопентилметил)піперидин-4-іл]метил]карбамату (150 мг, 0,34 ммоль, стадія 4 прикладу 14) і 10% HCl в метанолі (10 мл) перемішували 3 години при 60°C, і суміш концентрували з отриманням жовтого масла. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол/NH₄OH (12:1:0,1) з отриманням 115 мг (кільк.) сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорої жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 7.50-7.25 (5H, м), 5,73 (2H, с), 2,67 (2H, с), 2,60-2,40 (4H, м), 2,35-2,16 (2H, м), 2,05-1,78 (4H, м), 1,75-1,34 (6H, м), 1,20-0,85 (3H, м).

Стадія 6. N-[(1-[1-(2-Бензил-2H-тетразол-5-іл)циклопентил]метил]піперидин-4-іл)метил]-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-карбоксамід

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 6 прикладу 1 з ((1-[1-(2-бензил-2H-тетразол-5-іл)циклопентил]піперидин-4-іл)метил)аміну (стадія 5 прикладу 14)

МС (ESI) m/z: 568 (M+H)⁺.

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 8,66 (1H, шир. с), 8,23 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,40-7,15 (3H, м), 5,73 (2H, с), 3,15 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,67 (2H, с), 2,54-2,44 (2H, м), 2,26-2,11 (4H, м), 2,10-1,76 (10H, м), 1,70-0,90 (14H, м).

Стадія 7. 2'-Оксо-N-[(1-[1-(2H-тетразол-5-іл)циклопентил]метил]піперидин-4-іл)метил]спіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-карбоксамід

Суміш N-[(1-[1-(2-бензил-2H-тетразол-5-іл)циклопентил]метил]піперидин-4-іл)метил]-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індол]-1'(2'H)-карбоксаміду (120 мг, 0,21 ммоль, стадія 6 прикладу 14) і гідроксиду паладію (20 мг, 20% мас. паладію на вуглецевому носії) в метанолі (10 мл) перемішували 8 годин в атмосфері H₂. Суміш фільтрували через подушку целіту і промивали метанолом, і фільтрат концентрували з отриманням прозорого безбарвного масла. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/метанол (16:1), щоб отримати 80 мг (80%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину розтирали в суміші етилацетат/гексан і збирали фільтруванням, отримуючи 72 мг (72%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді білої твердої речовини.

МС (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

ІЧ (KBr) ν: 3417, 2958, 1732, 1703, 1548, 1465, 1282, 1161, 769 см⁻¹.

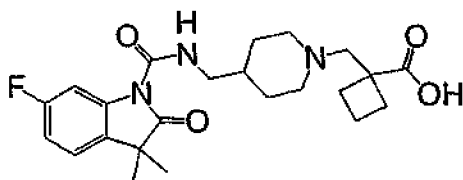
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8.81 (1H, шир. с), 8,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,34-7,12 (3H, м), 3,40-3,27 (2H, м), 3,16-3,05 (2H, м), 2,45-2,31 (2H, м), 3,00-1,65 (21H, м), 1,58-1,41 (2H, м). Сигнал, що належить до тетразол-Н, не спостерігали.

Для C₂₆H₃₅N₇O₂•1,0 H₂O аналітично розраховано: С, 63,01; Н, 7,52; N, 19,78.

Знайдено: С, 62,90; Н, 7,35; N, 19,40.

Приклад 15

1-[[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота



Стадія 1. Метил-2-(4-фтор-2-нітрофеніл)-2-метилпропанат

Перемішану суміш метил-(4-фтор-2-нітрофеніл)ацетату (3,0 г, 0,014 моль, Quallich, George J et al, Synthesis, 1993, 351), метиліодиду (2 мл, 0,032 моль) і 18-краун-6 (925 мг, 3,5 ммоль) в N,N-диметилформаміді (75 мл) частинами обробляли NaN (1,28 г, 0,032 моль, 60% дисперсія в мінеральному маслі) при 0°C. Потім реакційну суміш 2 години перемішували при кімнатній температурі. Гасили, додаючи воду. Водний шар екстрагували 3 рази діетиловим ефіром (25 мл). Органічний шар промивали водою і соляним розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 1:20 до 1:4) з отриманням 2,52 г (75%) вказаної в назві сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 7,67 (1H, дд, J=8,3, 2,9 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,9, 5,4 Гц), 7,39-7,29 (1H, м), 3,66 (3H, с), 1,66 (6H, с).

Стадія 2. 6-Фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Суміш метил-2-(4-фтор-2-нітрофеніл)-2-метилпропаноату (2,53 г, 0,010 моль, стадія 1 прикладу 15) і порошку заліза (2,34 г, 0,042 моль) в оцтовій кислоті (30 мл) перемішували 5,5 годин при 100°C. Реакційну суміш промивали метанолом і фільтрували через подушку целюлі. Фільтрат концентрували, додавали воду, і водний шар екстрагували етилацетатом (20 млх3). Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Осад хроматографували на колонці силікагелю, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 1:6 до 1:4), щоб отримати 1,67 г (89%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді білої твердої речовини.

МС (ESI) m/z: 180 (M+H)⁺, 178 (M-H)⁻

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 7,84 (1H, шир. с), 7,12 (1H, дд, J=8,1, 5,3 Гц), 6,73 (1H, ддд, J=9,2, 8,1, 2,4 Гц), 6,65 (1H, дд, J=8,8, 2,4 Гц), 1,39 (6H, с).

Стадія 3. 1-[[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 6 прикладу 1, з 6-фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (стадія 2 прикладу 15) і 4-метилбензолсульфонату 1-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти (стадія 3 прикладу 7).

МС(ESI)m/z:432(M+H)⁺

т.пл.: 193°C

ІЧ (KBr) ν: 3300, 2934, 1740, 1605, 1547, 1477, 1385, 1352, 1304, 1236, 1151 см⁻¹.

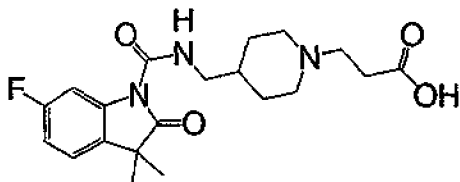
¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,71 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,03 (1H, дд, J=10,2, 2,5 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 5,4 Гц), 6,94-6,84 (1H, м), 3,31 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,13-3,00 (2H, м), 2,78 (2H, с), 2,61-2,44 (2H, м), 2,44-2,24 (3H, м), 2,01-1,80 (5H, м), 1,82-1,65 (1H, м), 1,54-1,42 (2H, м), 1,42 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₃H₃₀N₃O₄F•0,7H₂O аналітично розраховано: С, 62,20; Н, 7,13; N, 9,46.

Знайдено: С, 61,85; Н, 7,14; N, 9,34.

Приклад 16

3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]пропанова кислота



Стадія 1. Етил-3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]пропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 6 прикладу 1, з 6-фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (стадія 2 прикладу 15) і етил-3-[4-(амінометил)піперидин-1-іл]пропаноату (стадія 2 прикладу 10).

МС (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,67 (1H, шир. с), 8,05 (1H, дд, J=10,2, 2,6 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,7, 5,4 Гц), 6,93-6,84 (1H, м), 4,14 (2H, дд, J=14,3, 7,2 Гц), 3,29 (2H, т, J=6,2 Гц), 2,96-2,86 (2H, м), 2,70 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,50 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,06-1,93 (2H, м), 1,82-1,65 (2H, м), 1,43-1,28 (2H, м), 1,42 (6H, с), 1,27 (3H, т, J=14,3 Гц). Сигнал, що належить до CH, не спостерігали.

Стадія 2. 3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]пропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 4 прикладу 2, з етил-3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]пропаноату (стадія 1 прикладу 16).

МС (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺

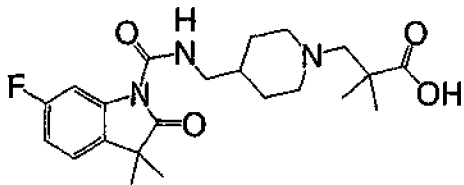
ІЧ (KBr) ν: 3317, 2972, 2937, 1728, 1603, 1545, 1493, 1385, 1354, 1304, 1273, 1155, 1111, 1072 см⁻¹.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,72 (1H, шир. с), 8,03 (1H, дд, J=10,5, 2,5 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,5, 5,4 Гц), 8,89 (1H, дт, J=8,5, 2,5 Гц), 3,23 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,25-3,12 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,53 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,38-2,24 (2H, м), 1,99-1,86 (2H, м), 1,90-1,70 (1H, м), 1,56-1,35 (2H, м), 1,43 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали

МС HRMS (ESI) m/z, розраховано для C₂₀H₂₇FN₃O₄ [M+H]⁺: 392,1986, знайдено: 392,1993

Приклад 17

3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-карбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 6 прикладу 1,

з 6-фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (стадія 2 прикладу 15) і трет-бутил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,69 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,04 (1H, дд, J=10,2, 2,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 5,5 Гц), 6,92-6,84 (1H, м), 4,24-4,03 (2H, м), 3,34-3,24 (2H, м), 2,78-2,60 (2H, м), 1,80-1,64 (3H, м), 1,46 (9H, с), 1,42 (6H, с), 1,29-1,10 (2H, м)

Стадія 2, 6-Фтор-3,3-диметил-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)індолін-1-карбоксамід

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 2 прикладу 2 з трет-бутил-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (стадія 1 прикладу 17).

МС (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (1H, шир. с), 8,05 (1H, дд, J=10,3, 2,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 5,5 Гц), 6,93-6,83 (1H, м), 3,29 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,25-3,08 (2H, м), 2,65 (2H, дт, J=12,2, 2,3 Гц), 1,89-1,65 (3H, м), 1,42 (6H, с), 1,40-1,15 (2H, м).

Стадія 3. Метил-3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 3 прикладу 2, з 6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-1N-(піперидин-4-ілметил)індолін-1-карбоксаміду (стадія 2 прикладу 17).

МС (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,3 (1H, шир. с), 8,05 (1H, дд, J=10,4, 2,5 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 5,5 Гц), 6,92-6,83 (1H, м), 3,66 (3H, с), 3,25 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,83-2,73 (2H, м), 2,47 (2H, с), 2,16 (2H, дт, J=11,6, 2,0 Гц), 1,71-1,56 (2H, м), 1,56-1,44 (1H, м), 1,42 (6H, с), 1,36-1,22 (2H, м), 1,15 (6H, с).

Стадія 4. 3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 4 прикладу 2, з метил-3-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 3 прикладу 17).

т.пл.: 134°C.

МС (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺

ІЧ (KBr) ν: 3319, 2974, 2930, 1736, 1605, 1545, 1497, 1439, 1350, 1302, 1275, 1231, 1153 см⁻¹.

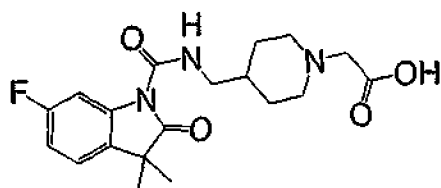
¹H-ЯМР (DMCO) δ: 8,55 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,83 (1H, дд, J=10,6, 2,6 Гц), 7,48 (1H, дд, J=8,3, 5,8 Гц), 7,03 (1H, дд, J=9,4, 8,3, 2,6 Гц), 3,18 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,91-2,80 (2H, м), 2,45 (2H, с), 2,24-2,12 (2H, м), 1,67-1,56 (2H, м), 1,60-1,45 (1H, м), 1,36 (6H, с), 1,28-1,10 (2H, с), 1,06 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали

Для C₂₂H₃₀FN₃O₄ аналітично розраховано: С, 62,99; Н, 7,21; N, 10,02.

Знайдено: С, 62,66; Н, 7,27; N, 9,90.

Приклад 18

4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]оцтова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]ацетат

Розчин 6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)індолін-1-карбоксаміду (200 мг, 0,63 ммоль, стадії 2 прикладу 17) і триетиламіну (114 мкл, 0,82 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) перемішували при 0°C і повільно додавали трет-бутилбромацетат (111 мкл, 0,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували 5 годин при кімнатній температурі і 4 години при 35°C. Далі додавали триетиламін (17 мкл, 0,12 ммоль) і трет-бутилбромацетат (18 мкл, 0,12 ммоль). Розчин при кімнатній температурі перемішували протягом ночі. В отриманий розчин додавали насичений розчин бікарбонату натрію. Екстрагували етилацетатом (10 млx3). Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Осад хроматографу вали на колонці з амінопропіл силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (від 1:10 до 1:6), отримуючи 203 мг (74%) вказаної в назві сполуки.

МС (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,7 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,05 (1H, дд, J=10,4, 2,5 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 5,6 Гц), 6,87 (1H, дт, J=8,7, 2,5 Гц), 3,30 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,11 (2H, с), 3,02-2,92 (2H, м), 2,16 (2H, дт, J=11,6, 2,3 Гц), 1,80-1,69 (2H, м), 1,54-1,33 (3H, м), 1,46 (9H, с), 1,42 (6H, с).

Стадія 2. [4-(((6-Фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]оцтова кислота

Суміш трет-бутил-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-іл]ацетату (200 мг, 0,46 ммоль, стадії 1 прикладу 18) і трифтороцтової кислоти (106 мкл, 1,38 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий розчин нейтралізували додаванням бікарбонату натрію (116 мг) і концентрували. Необхідний продукт розчиняли в розчині CH₂Cl₂/метанол (8:1) і фільтрували.

Фільтрат концентрували. Осад хроматографували, використовуючи препаративну тонкошарову рідинну хроматографію (TLC), елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (1:7) з отриманням 115 мг речовини (66%) у вигляді білої смоли.

МС (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺.

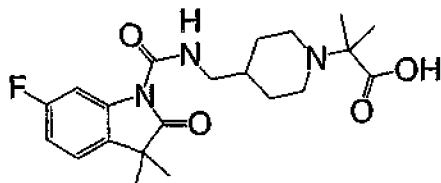
ІЧ (KBr) ν: 3315, 2937, 2872, 1732, 1686, 1638, 1543, 1497, 1408, 1304, 1275, 1304, 1205, 1130 см⁻¹.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 69 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,96 (1H, дд, J=10,3, 2,4 Гц), 7,11 (1H, дд, J=8,5, 5,6 Гц), 6,83 (1H, дт, J=8,5, 2,4 Гц), 3,75-3,54 (3H, шир.), 3,37-3,23 (2H, шир.), 2,90-2,64 (2H, шир.), 2,55-1,53 (6H, шир.), 1,38 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

HRMS (ESI) m/z: розраховано для C₁₉H₂₅FN₃O₄ (M+H)⁺: 378,1829; знайдено: 378,1816.

Приклад 19

2-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2-метилпропанова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-2-метил-2-(4-оксопіперидин-1-іл)пропаноат Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 3 прикладу 1, з трет-бутил-2-метилаланінату.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,95-2,85 (4H, м), 2,48-2,40 (4H, м), 1,47 (9H, с), 1,35 (6H, с).

Стадія 2. трет-Бутил-2-(4-ціанопіперидин-1-іл)-2-метилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 4 прикладу 1, з трет-бутил-2-метил-2-(4-оксопіперидин-1-іл)пропаноату (стадія 1 прикладу 19).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,93-2,76 (2H, м), 2,68-2,45 (3H, м), 2,00-1,75 (4H, м), 1,47 (9H, с), 1,27 (6H, с).

Стадія 3. трет-Бутил-2-[4-(амінометил)піперидин-1-іл]-2-метилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 5 прикладу 1, з трет-бутил-2-(4-ціанопіперидин-1-іл)-2-метилпропаноату (стадія 2 прикладу 19).

МС (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,07-2,96 (2H, м), 2,56 (2H, д, J=5,9 Гц), 2,25-2,13 (2H, м), 1,80-1,65 (3H, м), 1,46 (9H, с), 1,27 (6H, с), 1,30-1,10 (2H, м). Сигнал, що належить до NH₂- не спостерігали.

Стадія 4. трет-Бутил-2-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2-метилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 6 прикладу 1, з 6-фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (стадія 2 прикладу 15) і трет-бутил-2-[4-(амінометил)піперидин-1-іл]-2-метилпропаноату (стадія 3 прикладу 19).

МС (ESI) m/z: 462 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,65 (1H, шир. с), 8,05 (1H, дд, J=10,5, 2,5 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 5,5 Гц), 6,88 (1H, дт, J=8,6, 2,5 Гц), 3,28 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,10-2,98 (2H, м), 2,28-2,13 (2H, м), 1,83-1,64 (3H, м), 1,46 (9H, с), 1,42 (6H, с), 1,45-1,25 (2H, м), 1,27 (6H, с).

Стадія 5. 2-[4-(((6-Фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2-метилпропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували способом, аналогічним способу, описаному для стадії 4 прикладу 2, з трет-бутил-2-[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2-метилпропаноату (стадія 4 прикладу 19).

т.пл.: 213°C.

ІЧ (KBr) ν: 3271, 2934, 1736, 1632, 1560, 1495, 1441, 1346, 1302, 1231, 1151 см⁻¹.

МС (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

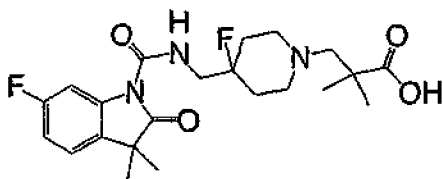
¹H-ЯМР (DMSO) δ: 8,59 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,83 (1H, дд, J=10,7, 2,5 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,3, 5,8 Гц), 7,04 (1H, дд, J=9,4, 8,3, 2,5 Гц), 3,23-3,53 (4H, м), 2,70-2,56 (2H, м), 1,85-1,65 (3H, м), 1,63-1,40 (2H, м), 1,55-1,42 (1H, м), 1,37 (6H, с), 1,23 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₁H₂₈FN₃O₄•0,2H₂O аналітично розраховано: С, 61,66; Н, 7,00; N, 10,27.

Знайдено: С, 61,26; Н, 6,90; N, 10,14.

Приклад 20

3-[4-фтор-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота



Стадія 1. N-бензоїл-4-трет-бутоксикарбоніламінометил-4-фторпіперидин

Суміш N-бензоїл-4-амінометил-4-фторпіперидину (J. Med. Chem. 1999, 42, 1648-1660) (3,4 г, 15,0 ммоль) і ди-трет-бутилкарбонату (4,91 г, 22,5 ммоль) в метанолі (80 мл) перемішували при кімнатній температурі 15 годин і концентрували у вакуумі. Отриманий осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (1:1) для отримання 4,52 г (89%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді безбарвного

масла.

МС (ESI) m/z: 337 (M+H)⁺.

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 7,55-7,25 (5H, м), 5,16 (1H, шир. т, J=6,3 Гц), 4,51 (1H, м), 3,62 (1H, м), 3,55-3,00 (4H, м), 2,10-1,25 (4H, м), 1,43 (9H, с).

Стадія 2. 4-трет-бутоксикарбоніламінометил-4-фторпіперидин

Суміш N-бензоіл-4-трет-бутоксикарбоніламінометил-4-фторпіперидину (стадія 3 прикладу 15) (4,42 г, 13,1 ммоль), NaOH (2,62 г, 65,5 ммоль), H₂O (9,00 мл) і етанолу (90,0 мл) кип'ятили із зворотним холодильником 15 годин і концентрували у вакуумі. До отриманого осаду додавали воду і хлороформ. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Перекристалізація отриманої твердої речовини сумішшю гексан-CH₂Cl₂ дозволила отримати 1,77 г (58%) сполуки, вказаної в назві, у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ESI) m/z: 233 (M+H)⁺.

¹H ЯМР(CDCl₃) δ: 4,93 (1H, м), 3,30 (2H, дд, J=21,5, 6,3 Гц), 2,91 (4H, м), 1,88-1,34 (4H, м), 1,45 (9H, с). Сигнал, що належить до NH, не спостерігали.

Стадія 3. Метил-3-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 3 прикладу 2, з 4-трет-бутоксикарбоніламінометил-4-фторпіперидину (стадія 2 прикладу 20).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 4,78 (1H, шир. с), 3,66 (3H, с), 3,27 (2H, дд, J=22,1, 6,3 Гц), 2,50 (2H, с), 2,64-2,35 (4H, м), 1,77-1,50 (4H, м), 1,44 (9H, с), 1,15 (6H, с). Сигнал, що належить до NH, не спостерігали.

Стадія 4. Метил-3-[4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 2 прикладу 2, з метил-3-(4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 3 прикладу 20).

МС (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,66 (3H, с), 2,74 (2H, д, J=20,4 Гц), 2,65-2,41 (4H, м), 2,51 (2H, с), 1,87-1,20 (4H, м), 1,16 (6H, с). Сигнал, що належить до NH₂, не спостерігали.

Стадія 5. Метил-3-[4-фтор-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 6-фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (стадія 2 прикладу 15) і метил-3-[4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 4 прикладу 20).

МС (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 8,81 (1H, т, J=5,3 Гц), 8,03 (1H, дд, J=10,6, 2,5 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,4, 5,6 Гц), 6,88 (1H, дт, J=8,4, 2,5 Гц), 3,66 (3H, с), 3,56 (2H, дд, J=21,1, 5,9 Гц), 2,68-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, с), 1,89-1,58 (4H, м), 1,43 (6H, з), 1,15 (6H, с).

Стадія 6. 3-[4-Фтор-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-3-[4-фтор-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 5 прикладу 20).

т.пл.: 176°C.

ІЧ (KBr) ν: 3319, 2974, 2937, 1734, 1607, 1543, 1497, 1352, 1304, 1273, 1232, 1153, 1092 см⁻¹.

МС (ESI) m/z: 438 (M+H)⁺.

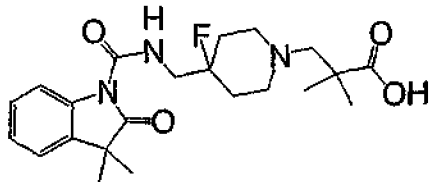
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,87 (1H, т, J=6,3 Гц), 8,02 (1H, дд, J=10,2, 2,5 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,4, 5,6 Гц), 6,90 (1H, дт, J=8,4, 2,5 Гц), 3,63 (2H, дд, J=20,7, 6,3 Гц), 3,04-2,94 (2H, м), 2,86-2,72 (2H, м), 2,59 (2H, с), 2,05-1,74 (4H, м), 1,44 (6H, с), 1,24 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₂H₂₉F₂N₃O₄•0,1H₂O аналітично розраховано: С, 60,15; Н, 6,70; N, 9,57.

Знайдено: С, 59,95; Н, 6,67; N, 9,37.

Приклад 21

3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота



Стадія 1. Метил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Robertson, David W et al, J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) і метил-3-[4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату (стадія 4 прикладу 20).

МС (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,88 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34-7,14 (3H, м), 3,66 (3H, с), 3,57 (2H, дд, J=21,1, 5,9 Гц), 2,67-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, с), 1,90-1,53 (4H, м), 1,44 (6H, с), 1,15 (6H, с).

Стадія 2. 3-[4-(((3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропанова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-3-[4-(((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-фторпіперидин-1-іл]-2,2-диметилпропаноату

(стадія 1 прикладу 21).

т.пл.: 156°C.

ІЧ (KBr) ν : 3306, 2972, 1736, 1543, 1460, 1344, 1271, 1229, 1159, 770 cm^{-1} ,

МС (ESI) m/z : 420 (M+H)⁺.

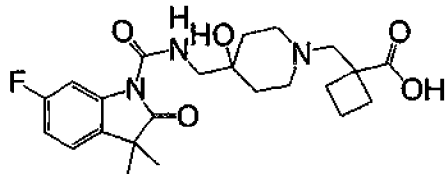
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 9,4 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,23 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,36-7,15 (3H, м), 3,64 (2H, дд, J=21,1, 5,9 Гц), 3,04-2,92 (2H, м), 2,86-2,69 (2H, м), 2,59 (2H, с), 2,15-1,65 (4H, м), 1,45 (6H, с), 1,24 (6H, с). Сигнал, що належить до CO₂H, не спостерігали.

Для C₂₂H₃₀FN₃O₄•0,1 H₂O аналітично розраховано: С, 62,72; Н, 7,23; N, 9,97.

Знайдено: С, 62,32; Н, 7,22; N, 9,74.

Приклад 22

1. {[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл]метил}циклобутанкарбонова кислота



Стадія 1. трет-Бутил-4-ціано-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

До суспензії трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (2,0 г, 10 ммоль) в діетиловому ефірі (40 мл) при кімнатній температурі повільно з енергійним перемішуванням додавали розчин NaCN (0,54 г, 11 ммоль) і NaHCO₃ (1,7 г, 20 ммоль) у воді (25 мл). Суміш перемішували протягом ночі і два рази екстрагували Et₂O (по 30 мл). Органічну фазу промивали водою (50 мл), соляним розчином (50 мл) і сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали, що давало 2,1 г сполуки, вказаної в назві, у вигляді прозорого безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 3,81-3,72 (2H, м), 3,42-3,32 (2H, м), 2,18-2,00 (2H, м), 1,88-1,77 (2H, м), 1,46 (9H, с).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ : 154,67, 121,13, 80,57, 67,15, 36,57, 28,23.

Стадія 2. трет-Бутил-4-(амінометил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

До суспензії алюмогідриду літію (84 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (5 мл), при 0°C по краплях додавали розчин трет-бутил-4-ціано-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,88 ммоль, стадії 1 прикладу 22) в ТГФ (1 мл). Суміш перемішували 1 годину при вказаній температурі, і повільно додавали Na₂SO₄•10H₂O (400 мг); і суміш 5 годин перемішували при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через подушку целіту і промивали CH₂Cl₂ (20 млх2), фільтрат концентрували, щоб отримати прозоре безбарвне масло. Осад хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (14:1:0,1) з отриманням 120 мг (59%) вказаної в назві сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 3,98-3,75 (2H, м), 3,17 (2H, т, J=10,8 Гц), 2,56 (2H, с), 1,46 (9H, с), 1,60-1,25 (4H, м). Сигнали, що належать до OH і NH₂, не спостерігали.

Стадія 3. трет-Бутил-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 6 прикладу 1, з 6-фтор-3,3-диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (стадія 2 прикладу 15) і трет-бутил-4-(амінометил)-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (стадія 2 прикладу 22).

МС (ESI) m/z : 336 (M+H)⁺ - BOC

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8,91 (1H, т, J=6,1 Гц), 8,01 (1H, дд, J=10,2, 2,5 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,4, 5,6 Гц), 6,90 (1H, дт, J=8,4, 2,5 Гц), 3,95-3,74 (2H, м), 3,44 (2H, д, J=6,1 Гц), 3,28-3,12 (2H, м), 1,71-1,45 (4H, м), 1,46 (9H, с), 1,43 (6H, с). Сигнал, що належить до OH, не спостерігали.

Стадія 4. 6-Фтор-N-[[4-гідроксипіперидин-4-іл]метил]-3,3-диметил-2-оксоіндолін-1-карбоксамід

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 2 прикладу 2, з трет-бутил-4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (стадія 3 прикладу 22).

МС (ESI) m/z : 336 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8,88 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,02 (1H, дд, J=10,5, 2,3 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,4, 5,6 Гц), 6,89 (1H, дт, J=8,4, 2,3 Гц), 3,45 (2H, д, J=5,8 Гц), 3,04-2,82 (4H, м), 1,69-1,57 (4H, м), 1,43 (6H, с). Сигнал, що належить до OH, не спостерігали.

Стадія 5. Метил-1-[[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл]метил}циклобутанкарбоксилат

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 3 прикладу 2, з 6-фтор-N-[[4-гідроксипіперидин-4-іл]метил]-3,3-диметил-2-оксоіндолін-1-карбоксаміду і метил-1-формілциклобутанкарбоксилату (стадія 4 прикладу 22), і метил-1-формілциклобутанкарбоксилату (Davis, Charles R. et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 6843).

МС (ESI) m/z : 462 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8,5 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,02 (1H, дд, J=10,4, 2,6 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,6, 5,3 Гц), 6,88 (1H, дт, J=8,6, 2,6 Гц), 3,70 (3H, с), 3,40 (2H, д, J=5,8 Гц), 2,73 (2H, с), 2,61-2,30 (6H, м), 2,10-1,78 (6H, м), 1,65-1,56 (2H, м), 1,42 (6H, с). Сигнал, що належить до OH, не спостерігали.

Стадія 6. 1-[[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл]метил}циклобутанкарбонова кислота

Сполуку, вказану в назві, отримували по методиці, описаній для стадії 4 прикладу 2, з метил-1-[[4-(((6-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл]метил}циклобутанкарбоксилату (стадія 5 прикладу 22).

т.пл.: 159°C.

ІЧ (KBr) ν: 3300, 2939, 1738, 1535, 1495, 1481, 1350, 1302, 1231, 1155 cm⁻¹.

МС (ESI) m/z: 448 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 9,4 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,99 (1H, дд, J=10,2, 2,3 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,5, 5,6 Гц), 6,90 (1H, дт, J=8,5, 2,3 Гц), 3,46 (2H, д, J=5,9 Гц), 2,95-2,74 (4H, шир.). 2,84 (2H, с), 2,61-2,48 (2H, м), 2,41-2,24 (1H, м), 2,04-1,86 (3H, м), 1,83-1,66 (4H, м), 1,43 (6H, с). Сигнали, що належать до ОН і СО₂Н, не спостерігали.

Для C₂₃H₃₀FN₃O₅•1H₂O аналітично розраховано: С, 59,34; Н, 6,93; N, 9,03.

Знайдено: С, 59,02; Н, 6,57; N, 8,95.

Приклад 23

1-[[4-((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти гідрохлорид

1-[[4-((3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонову кислоту (41,0 г, 99,2 ммоль, прикладу 9) розчиняли тетрагідрофураном (820 мл). Суміш фільтрували і промивали тетрагідрофураном (410 мл), і отриманий розчин нагрівали до 45°C. До розчину при 45°C протягом 20 хв. додавали концентрований водний гідрохлорид (12 н., 8,27 мл, 99,2 ммоль) і 1 годину перемішували при цій температурі. Суспензію протягом 1 хв. охолоджували до 20°C, і 2 години перемішували. Після фільтрування, отриману тверду речовину промивали тетрагідрофураном (205 мл), і сушили у вакуумі при 40°C. Вказану в назві сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (38,6 г, 86,6%).

PXRD (20(±0,1): 9,2, 11,0, 16,5, 22,0)

Приклад 24

1-[[4-((3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонової кислоти геміфумарат

1-[[4-((3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)карбоніл)аміно]метил]піперидин-1-іл]метил]циклобутанкарбонову кислоту (2,09 г, 5,04 ммоль, прикладу 9) розчиняли ТГФ (25 мл) при 60°C. До розчину додавали фумарову кислоту (293 мг, 2,52 ммоль). Суміш концентрували до 12,5 мл, її охолоджували до кімнатної температури і перемішували 1 годину. Після фільтрування отриману тверду речовину промивали ТГФ (3 мл), і сушили у вакуумі. Необхідну сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (2,02 г, 85%).

¹H ЯМР (DMCO, δ) 8,59 (т, 1H, J=5,9 Гц), 8,04 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,44 (дд, 1H, J=1,5, 7,3 Гц), 7,30 (ддд, 1H, J=1,5, 8,1, 8,1 Гц), 7,19 (дд, 1H=8,1, 7,3 Гц), 6,62 (с, 1H), 3,19 (т, 2H, J=5,9 Гц), 2,89 (шир. д, 2H, J=11,8 Гц), 2,75 (с, 2H), 2,35-2,20 (м, 2H). 2,20 (шир. т, 2H, J=11,8 Гц), 2,00-1,75(м, 4H), 1,75-1,50(м, 3H), 1,37 (с, 6H), 1,30-1,10 (м, 2H).

т.пл.: 181°C

PXRD(20(±0,1): 5,7; 10,8; 11,4; 12,4; 16,6)

Отримання

3,3 - диметил-1,3 - дигідро-2H-індол-2-он

Стадія 1. 1-бром-1-метилпропананілід

В атмосфері азоту, розчин 2-бромізобутирилброміду (150 г, 652 ммоль) в етилацетаті (200 мл) додавали до енергійно перемішаного розчину аніліну (66,8 г, 717 ммоль) і Et₃N (72,6 г, 717 ммоль) в етилацетаті (400 мл) на крижаний бані, підтримуючи температуру реакції нижче за 30°C. Суміш 2 години перемішували при кімнатній температурі. Додавали холодну воду (600 мл), і 20 хв. перемішували при кімнатній температурі. Суміш розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (600 мл). Об'єднаний органічний шар промивали 2н, розчином HCl (180 мл), водою (180 мл), і сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували. Необхідну сполуку отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (153 г, 97%).

Rf: 0,77 (суміш гептан/етилацетат=60/40)

¹H-ЯМР (CDCl₃, δ) 8,46 (шир. с, 1H), 7,55 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,36 (дд, 2H, J=7,3, 8,1 Гц), 7,16 (т, 1H, J=7,3 Гц), 2,06 (с, 6H).

Стадія 2. 3,3-Диметил-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Суміш AlCl₃ (16,5 г, 75,0 ммоль) і 1 -бром- 1-метилпропананіліду (10,0 г, 41,3 ммоль стадії 1) повільно нагрівали до, приблизно, 90°C. Суміш підтримували при температурі 90-120°C протягом 30 хв. Суміш охолоджували до 30-40°C, потім до суміші, що енергійно перемішується, додавали толуол (100 мл). Отриману завись додавали до крижаної води, що добре перемішується (100 г). Суміш розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали 1н. HCl (30 мл). 10% мас. водним карбонатом натрію (30 мл). сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат упарювали, що дозволяло отримати жовту тверду речовину (6,94 г). Отриману тверду речовину розчиняли етилацетатом (14 мл) при температурі утворення флегми. Розчин повільно охолоджували до кімнатної температури, і при кімнатній температурі перемішували 1 годину. До отриманої зависі повільно додавали гептан (56 мл). Завись 1 годину перемішували при 20-30°C і охолоджували до 0-5°C. Після перемішування протягом 1 години, завись відфільтрували, і отриману тверду речовину промивали невеликою кількістю суміші етилацетат/гептан (1:4). Необхідну сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (5,4 г, 81%).

Продукт: Rf 0,37 (гептан/етил ацетат=60:40)

¹H ЯМР(CDCl₃, δ) 7,60 (шир. с, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,05 (т, 1H, J=7,3 Гц). 6,90 (дд, 1H, J=1,5, 7,3 Гц), 1,40 (с, 6H).

Всі публікації, включаючи, крім інших, видані патенти, заявки на патент і журнальні статті, що цитуються в цій заявці, кожна з них, включені тут в повному об'ємі у вигляді посилання.

Хоч винахід був описаний вище з посиланнями на варіанти здійснення, що розглядаються, фахівці в даній галузі легко зрозуміють, що конкретні досліді, детально розібрані, служать тільки ілюстрацією винаходу. Потрібно розуміти, що різні модифікації можуть бути виконані без відхилення від суті винаходу. Відповідно, винахід обмежується тільки нижченаведеною формулою винаходу.