

RU 2194696 C2



(19) RU (11) 2 194 696 (13) C2

(51) МПК⁷

**C 07 D 211/22, 211/26, 211/34,
295/135, 295/155, C 07 C 237/24, A
61 K 31/445, 31/495, A 61 P 25/06,
25/18**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000104802/04, 15.07.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.07.1998

(30) Приоритет: 25.07.1997 SE 9702799-9

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2001

(46) Дата публикации: 20.12.2002

(56) Ссылки: WO 94/21619 A1, 29.09.1994. EP 0639568 A1, 22.02.1995. RU 94039542 A1, 10.08.1996.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 25.02.2000

(86) Заявка РСТ:
SE 98/01390 (15.07.1998)

(87) Публикация РСТ:
WO 99/05134 (04.02.1999)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
АСТРА АКТИЕБОЛАГ (пабл) (SE)

(72) Изобретатель: БЕРГ Стефан (SE),
ЛИНДЕРБЕРГ Матс (SE), РОСС Сванте
(SE), ТОРБЕРГ Сет-Олов (SE), УЛЬФФ Бенгт
(SE)

(73) Патентообладатель:
АСТРА АКТИЕБОЛАГ (пабл) (SE)

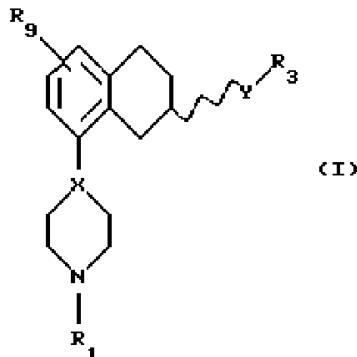
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ**

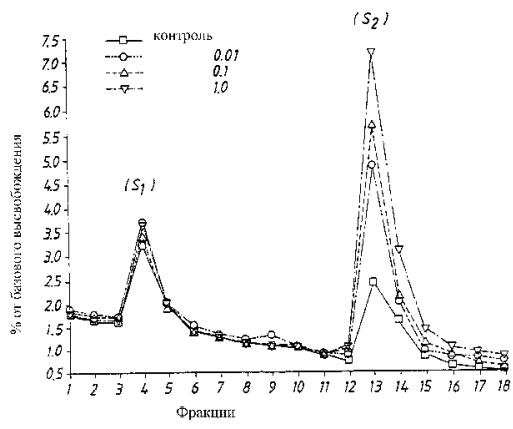
(57)

Изобретение относится к новым производным 1,2,3,4-тетрагидронапталина формулы (I) в виде (R)-энантиомеров, (S)-энантиомеров или рацематов в форме свободного основания или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, где X представляет N или CH; Y представляет NR₂-CH₂, NR₂-CO или CO-NR₂; R₂ представляет H или C₁-C₆-алкил; R₁ представляет H или C₁-C₆-алкил; R₃ представляет фенил, который может быть моно- или дизамещен R₄; R₄ представляет H, галоген, CN, CF₃, C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O, либо COR₈; R₈ представляет гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O;

R₉ представляет C₁-C₆-алкил, OCHF₂, OH, галоген, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил. Соединения формулы (I) обладают антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{1B} и могут найти применение в медицине. 10 с. и 22 з.п.ф.-лы, 2 табл., 1 ил.



Высвобождение 3-H-5HT



R U ? 1 9 4 6 9 6 C 2

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

RU 2194696 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 194 696 (13) C2

(51) Int. Cl.⁷ C 07 D 211/22, 211/26,

211/34, 295/135, 295/155, C 07 C
237/24, A 61 K 31/445, 31/495, A
61 P 25/06, 25/18

(12) ABSTRACT OF INVENTION

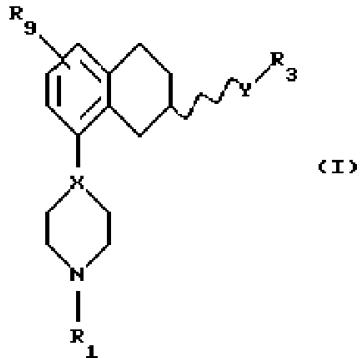
- (21), (22) Application: 2000104802/04, 15.07.1998
 (24) Effective date for property rights: 15.07.1998
 (30) Priority: 25.07.1997 SE 9702799-9
 (43) Application published: 27.11.2001
 (46) Date of publication: 20.12.2002
 (85) Commencement of national phase: 25.02.2000
 (86) PCT application:
 SE 98/01390 (15.07.1998)
 (87) PCT publication:
 WO 99/05134 (04.02.1999)
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
 OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
 Partnery", N.G.Lebedevoj

- (71) Applicant:
 ASTRA AKTIEBOLAG (pabl) (SE)
 (72) Inventor: BERG Stefan (SE),
 LINDERBERG Mats (SE), ROSS Svante
 (SE), TORBERG Set-Olov (SE), UL'FF Bengt
 (SE)
 (73) Proprietor:
 ASTRA AKTIEBOLAG (pabl) (SE)
 (74) Representative:
 Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) DERIVATIVES OF 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALENE, METHODS OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF AND METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

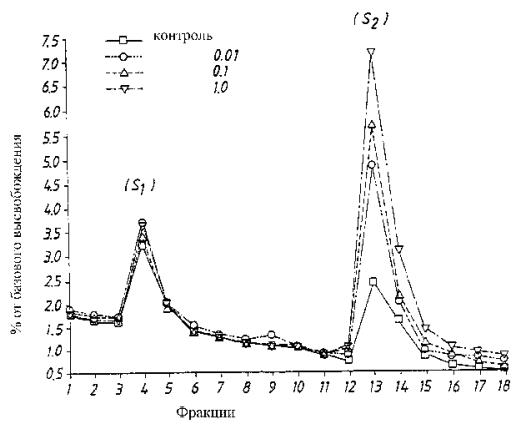
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene of the formula (I) as



(R)-enantiomers, (S)-enantiomers or racemates in the form of free base or their pharmaceutically acceptable salts or

solvates where X means N or CH; Y means NR₂-CH₂, NR₂-CO or CO-NR₂; R₂ means H or C₁-C₆-alkyl; R₁ means H or C₁-C₆-alkyl; R₃ means phenyl that can be mono- or disubstituted with R₄ where R₄ means H, halogen, CN, CF₃, C₁-C₆-alkoxy-group, optionally substituted heterocyclic ring comprising one or two heteroatoms taken among N, O or COR₅; R₅ means heterocyclic ring comprising one or two heteroatoms taken among N, O; R₆ means C₁-C₆-alkyl, OCHF₂, OH, halogen atom, C₁-C₆-alkoxy-group, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl. Compounds of the formula (I) show antagonistic activity with respect to 5-HT_{1B} receptors and can be used in medicine. EFFECT: improved methods of synthesis and treatment, valuable medicinal properties. 32 cl, 1 dwg, 2 tbl, 87 ex

RU 2194696 C2



R U ? 1 9 4 6 9 6 C 2

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

R U ? 1 9 4 6 9 6 C 2

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

Изобретение относится к новым производным пиперидил- или пиперазинил-замещенного 1,2,3,4-тетрагидрофталина, в виде их (R)-энантиомеров, (S)-энантиомеров или рацематов, в форме их свободного основания или фармацевтически приемлемой соли, к способу их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим названные терапевтически активные соединения, и к применению названных активных соединений в терапии.

Целью изобретения является создание соединений для лечебных целей, в особенности соединений, обладающих избирательным воздействием на подгруппу 5-гидрокси-триптаминовых рецепторов, обозначаемых как h5-HT_{1B}-рецептор (ранее называвшихся 5-HT_{1D}-рецептор), у млекопитающих, включая человека.

Также целью изобретения является создание соединений, обладающих терапевтическим эффектом после перорального применения.

Уровень техники

Различные классы

пиперазинилзамещенных производных бензанилида, таких как антагонисты 5-HT_{1D}, раскрыты, *inter alia* в Европейском патенте 533266, ЕР 533267, EP 533268, GB 227930 и WO 95/11243.

WO 94/13659 раскрывает очень широкий класс конденсированных бензоэсединений, имеющих пара-замещенный пиперидильный или пиперазинильный радикал в ароматическом кольце, причем утверждается, что названный класс соединений связывается с 5-HT_{1A}-рецептором.

WO 94/21619 раскрывает полностью ароматическую кольцевую систему нафталина, которая может быть замещена пиперидильной или пиперазинильной группой, причем утверждается, что названные соединения также являются возможными агонистами и антагонистами серотонина (5HT₁)

EP 402923 раскрывает 2-аминоалкильные или алкиленароматические производные 1,2,3,4-гифагидрофталина, имеющие дополнительный азотный заместитель по 5 положению в тетралиновом кольце, причем названные соединения действуют как антагонисты допамина.

Обоснование изобретения

Оказалось, что различные заболевания центральной нервной системы, такие как депрессия, тревога и другие, включают нарушение нейротрансмиттеров норадреналина (NA) и 5-гидрокситриптамина (5-HT), причем последний также известен как серотонин. Полагают, что лекарственные средства, наиболее часто применявшиеся в лечении депрессии, действуют путем улучшения нейротрансмиссии каждого или обоих из этих физиологических агонистов. Оказалось, что повышение 5-HT нейротрансмиссии прежде всего влияет на депрессивное настроение и тревогу, тогда как повышение норадреналиновой нейротрансмиссии влияет на симптомы олигофрении (аменцию), возникающие у пациентов в состоянии депрессии. Изобретение касается соединений, которые воздействуют на 5-HT нейротрансмиссию.

Считается что активность серотонина, или

5-HT, вовлечена в различные виды психиатрических нарушений. Например, считается, что повышение активности 5-HT связано с тревогой, в то время как снижение высвобождения 5-HT связано с депрессией. Кроме того, серотонин вовлечен в такие болезненные состояния, как нарушения питания, желудочно-кишечные заболевания, сердечно-сосудистая регуляция и нарушения сексуального поведения.

5-HT рецепторы

Различные эффекты 5-HT могут быть связаны с тем фактом, что серотонергические нейроны стимулируют секрецию нескольких гормонов, например кортизола, пролактина, β-эндорфина, вазопрессина и других. Оказывается, секреция каждого из этих гормонов регулируется специфически несколькими различными 5-HT (серотониновыми) подтипами рецепторов. Благодаря методикам молекулярной биологии к настоящему времени эти рецепторы классифицированы, как 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ и 5-HT₇, причем рецептор 5-HT₁ в свою очередь подразделяется на 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} и 5-HT_{1F} подтипы. Каждый подтип рецептора включается в различные серотониновые функции и обладает различными свойствами.

Регуляция 5-HT трансмиссии

Высвобождение 5-HT в нервных окончаниях регулируется по принципу обратной связи двумя различными подтипами 5-HT рецепторов. Ингибиторные 5-HT_{1A} ауторецепторы расположены на клеточных телах в ядрах шва (головного мозга), которые при стимуляции 5-HT снижают импульс распространения в 5-HT нейронах, снижая таким образом высвобождение 5-HT в нервных окончаниях. Другим подтипов ингибиторного 5-HT рецептора, расположенного в 5-HT нервных окончаниях, являются h5-HR_{1B} рецепторы (у грызунов г5-HT_{1B} рецепторы), которые регулируют синаптическую концентрацию 5-HT, путем контролирования количества высвобождающегося 5-HT. Антагонист этого терминального ауторецептора, таким образом, увеличивает количество 5-HT, высвобожденного при нервном импульсе, что показано как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*.

Использование антагониста терминального h5-HT_{1B} рецептора будет соответственно повышать синаптическую концентрацию 5-HT и повышать трансмиссию в 5-HT системе. Таким образом осуществляется антидепрессивный эффект, что делает его пригодным для лечения депрессии.

Также существует другая локализация рецепторов подтипа h5-HT_{1B}. Оказалось, что большая часть этих постсинаптических рецепторов расположена в нервных окончаниях другой системы нейронов (так называемых гетерорецепторов). Так как h5-HT_{1B} рецептор опосредует ингибиторные ответы, антагонист этого рецепторного подтипа, может также повышать высвобождение других нейротрансмиттеров, отличных от 5-HT.

Соединения, имеющие h5-HT_{1B} активность могут в соответствии с

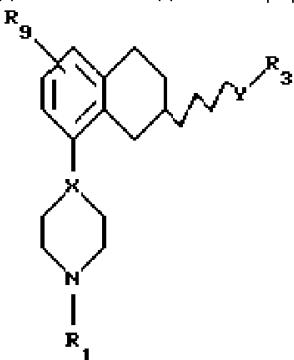
RU ? 1 9 4 6 9 6 C 2

хорошо известными и признанными фармакологическими тестами быть разделены на полные агонисты, частичные агонисты и антагонисты.

Раскрытие изобретения

Целью настоящего изобретения является создание соединений, обладающих выборочным воздействием на h5-HT_{1B} рецепторы, преимущественно обладающих антагонистическими свойствами, а также имеющими хорошую биодоступность. Исследовано действие и на другие рецепторы, выбранные из 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D₁, D_{2A}, D₃, α₁ и α₂ рецептора.

Соответственно, настоящим изобретением предлагаются соединения формулы I,



(I)

где X представляет собой N или CH;
Y представляет собой NR₂CH₂, CH₂-NR₂, NR₂-CO, CO-NR₂, или NR₂SO₂,

где R₂ представляет собой H, C₁-C₆-алкил;

R₁ представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил;

R₃ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или (CH₂)_n-арил,

где арил представляет собой фенил или гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O или S, и которые могут быть одно- или двузамещенными R₄ и/или R₅;

где R₄ представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, галоген, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-алкокси, NR₆R₇, OCF₃, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR₆R₇, фенил, фенил-C₁-C₆-алкил, фенокси, C₁-C₆-алкилфенил, необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O, S, SO и SO₂, где заместитель(и) выбран(ы) из C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и фенил-C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N или O и S, где заместитель(ли) выбран(ы) из C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и фенил-C₁-C₆-алкила или COR₈;

где R₆ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R₇ представляет собой H, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил; и

R₈ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, CF₃, NR₆R₇, фенил, гетероароматическое кольцо, содержащее один или большее количество гетероатомов, выбранных из N, O и S, или

гетероциклическое кольцо, содержащее один или большее количество гетероатомов, выбранных из N, O, S, SO и SO₂,

где R₅ представляет собой H, OH, CF₃, OCF₃, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкокси;

п представляет собой 0-4;

R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, OCF₃, OCHF₃, OCH₂F, галоген, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил, NR₆R₇, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR₆R₇, незамещенное или замещенное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, где заместитель(ли) представляет(ют) собой C₁-C₆-алкил; или COR₈; где R₆, R₇ и R₈ такие, как определено выше,

в виде (R)-энантиомеров, (S)-энантиомеров или рацематов в форме свободного основания или их фармацевтически приемлемой соли или сольваты, которые обладают высоким избирательным воздействием на h5-HT_{1B} рецепторы, и также проявляют достаточную биодоступность при пероральном применении.

В контексте настоящего изобретения C₁-C₆-алкил может быть с прямой или разветвленной цепью. C₁-C₆-алкил может представлять собой метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, трет-пентил, нео-пентил, н-гексил или изо-гексил.

В контексте настоящего изобретения C₁-C₆-алкокси может быть с прямой или разветвленной цепью. C₁-C₆-алкил может представлять собой метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изо-пентилокси, трет-пентилокси, нео-пентилокси, н-гексилокси или изо-гексилокси.

В контексте настоящего изобретения C₃-C₆-циклоалкил может представлять собой циклопропил, цикlobутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте настоящего изобретения галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

В контексте настоящего изобретения гетероароматическое кольцо; содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, преимущественно представляет собой 5-или 6-членное гетероароматическое кольцо, и может представлять собой фурил, имидазол, изоксазол, изотиазол, оксазолил, пиразинил, пиразолип, пиридазинил, пиридил, пирамидил, пирролип, тиазолил или тиенил. Гетероароматическое кольцо может быть как замещенным, так и незамещенным.

В контексте настоящего изобретения гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O, S, SO и SO₂, необязательно содержит карбонильную функциональную группу и преимущественно представляет собой 5- 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, и может представлять-, имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидил, пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил,

тетрагидропиранил, тиоморфолинил,
предпочтительно пиперидино, 1-пиперазинил,
морфолино, тио-морфолино и
4-пиперидон-1-ил.

Предпочтительное воплощение изобретения относится к соединениям формулы I, где Y представляет собой NHCO или CONH, то есть амиды. Из этих соединений предпочтительными являются такие соединения, в которых R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, OCCHF₂ или OC₂H₅F, и R₃ представляет собой незамещенный фенил илиmono- илиди-замещенный фенил, и в частности орто-, мета- или пара-замещенный фенил, и в частности те, в которых R₄ представляет собой фенил, фенил-C₁-C₆-алкил, циклогексил, пиперидино, 1-пиперазино, морфолино, CF₃, 4-пиперидон-1-ил, н-бутокси или COR₈, где R₈ представляет собой фенил, циклогексил, 4-пиперидон-1-ил, 1-пиперазинил, морфолино, CF₃, пиперидино или NR₆R₇.

Примеры сочетаний заместителей следующие:

X представляет собой N, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₉ представляет собой CH₃, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой CH, Y представляет собой CONR₂, R представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой фенил, R₄ представляет собой фенил, фенилметил или фенилэтил, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH₃;

Х представляет собой CH₃, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой CH₃, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой (CH₂)₂-фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH₃;

Х представляет собой CH_3 , Y представляет собой NR_2CO , R_1 представляет собой H , CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R_2 представляет собой H , R_3 представляет собой (CH_2) -фенил, R_9 представляет собой OCH_3 ;

Х представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой (CH₂)₂-фенил, R₄ представляет собой морфолино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой CH₃, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой CH , Y представляет собой CONR_2 , R_1 представляет собой H , CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R_2 представляет собой H , R_3 представляет собой фенил, R_4 представляет собой морфолино, R_5 представляет собой H , R_9 представляет

собой OCH_3 ;

Х представляет собой CH, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой (CH₂)₂-фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой CH₃, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой CH, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₄ представляет собой фенил, фенилметил или фенилэтил, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OC₂H₅;

Х представляет собой N, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой фенил, R₉ представляет собой CH₃, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой N, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой (CH₂)₂-фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH₃;

Х представляет собой CH, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₈ представляет собой OCH₃;

Х представляет собой N, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой фенил, R₄ представляет собой COR 8, R₈ представляет собой циклогексил, R₉ представляет собой CH₃, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₄ представляет собой морфолино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH₃;

Х представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, CH₂, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₉ представляет собой CH₂, C₂H₅ или C₃H₇;

Х представляет собой CH, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой (CH₂)₂-фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH₃;

Х представляет собой N, Y представляет собой CONR₂, R₁ представляет собой H, CH₃, C₂H₅ или C₃H₇, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH₃;

собой OCH_3 ;

X представляет собой N, Y представляет собой NR_2CO , R₁ представляет собой H, CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой $(\text{CH}_2)_2$ -фенил, R₄ представляет собой морфолино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой OCH_3 ;

X представляет собой CH, Y представляет собой NR_2CO , R₁ представляет собой H, CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой $(\text{CH}_2)_2$ -фенил, R₄ представляет собой фенил, фенилметил, фенилэтил, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 ;

X представляет собой N, Y представляет собой CONR_2 , R₁ представляет собой H, CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₄ представляет собой пиперидино, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 ;

X представляет собой CH, Y представляет собой CONR_2 , R₁ представляет собой H, CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой $(\text{CH}_2)_2$ -фенил, R₉ представляет собой CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 ;

X представляет собой CH, Y представляет собой NR_2CO , R₁ представляет собой H, CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 , R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой CH₂-фенил, R₄ представляет собой фенил, фенилметил или фенилэтил, R₅ представляет собой H, R₉ представляет собой CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 ;

Предпочтительные соединения

(R)-N-[5-метоксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-трифторметилбензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-бутоксибензамид;

(R)-N-[5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-метоксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-метоксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-метил-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

N-(4-морфолинофенил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-карбоксамид;

N-(морфолинокарбонилфенил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2-карбоксамид;

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилапиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

-(4-морфолинокарбонил)бензамид;

(R)-N-[5-дифторометокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид и

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид.

Соединения настоящего изобретения существуют в форме рацематов или (R)- или (S)-энантиомеров, в виде свободного основания или их фармацевтически приемлемой соли или сольваты. Соединения в форме (R)-энантиомера являются предпочтительными.

Для образования нетоксичных фармацевтически приемлемых солей

присоединения кислот соединений настоящего изобретения применяются как органические, так и неорганические кислоты. Примерами кислот являются серная, азотная, фосфорная, щавелевая,

хлористоводородная, муравьиная, бромистоводородная, лимонная, уксусная, молочная, винная, дibenзоилвинная, диацетилвинная, памоевая,

этандисульфоновая, сульфамовая, янтарная, пропионовая, гликоловая, яблочная, глюконовая, пирувиновая, фенилуксусная,

4-аминобензойная, антракилловая, салициловая, 4-аминосалициловая, 4-гидроксибензойная,

3,5-дигидроксибензойная, 3,5-дигидроксибензойная,

3-гидрокси-2-нафточная, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, гидроксиэтансульфоновая,

бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, сульфаниловая, нафталинсульфоновая, аскорбиновая, циклогексисульфамовая, фумаровая, малеиновая и бензойная кислоты. Эти соли могут быть легко получены способами, известными из уровня техники.

Предпочтительными сольватами соединений являются гидраты.

Фармацевтические составы

Во втором аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию (препартивную форму), содержащую в качестве активного ингредиента терапевтически-эффективное количество соединения формулы I в виде энантиомера или рацемата в форме их свободного основания или

фармацевтически-приемлемой соли или сольваты, необязательно в сочетании с разбавителями, эксципиентами или

инертными носителями.

В соответствии с настоящим изобретением соединения

настоящего изобретения обычно применяются перорально, ректально или путем инъекций в виде фармацевтических готовых препаративных форм, содержащих активный ингредиент в форме или свободного основания, или фармацевтически приемлемой нетоксичной соли присоединения кислоты, например гидрохлорида,

гидробромида, лактата, ацетата, фосфата, сульфата, сульфамата, цитрата, тартрата, оксалата, и им подобные в фармацевтически приемлемой дозированной форме.

Дозированная форма может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий препарат. Обычно активное вещество

R U ? 1 9 4 6 9 6 C 2

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

составляет от 0,1 до 99% от веса препарата, более конкретно от 0,5 до 20% по весу для препаратов, предназначенных для инъекций, и от 0,2 до 50% по весу для препаратов, пригодных для перорального применения.

Для получения фармацевтической готовой препаративной формы соединения настоящего изобретения в виде единичной дозированной формы для перорального применения, выбранное соединение может быть смешано с твердым эксципиентом, например лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом, крахмалами, такими как картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин, производными целлюлозы, связывающими веществами, такими как желатин или поливинилпирролидон, и смазочными материалами, такими как стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, воски, парафин и им подобные, и затем спрессовывается в таблетки. Если требуются таблетки с покрытием, содержимое, приготовленные как описано выше, может быть покрыто концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, гуммиарабик, желатин, тальк, диоксид титана, и им подобные. С другой стороны, таблетки также могут быть покрыты полимерами, известными специалистам в данной области техники, растворенными в легко испаряющимся органическом растворителе или смеси органических растворителей. Красители могут быть добавлены в это покрытие для простоты отличия таблеток, содержащих различные активные вещества или различные количества активного соединения.

Для получения мягких желатиновых капсул, активное вещество может быть смешано с, например, растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы активного вещества, причем используют или эксципиенты, приведенные выше для таблеток, например лактозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин), производные целлюлозы, или желатин. Твердые желатиновые капсулы также могут наполняться жидкими или полутвердыми лекарственными препаратами.

Дозированные единичные формы-стандартные дозы, для ректального применения могут представлять собой растворы или суппозиции, или могут быть приготовлены в форме суппозиториев, содержащих активное вещество в смеси с нейтральной жировой основой, или желатиновых ректальных капсул, содержащих активное вещество в смеси с растительным маслом или парафиновым маслом. Жидкие препараты для перорального применения могут быть приготовлены в виде сиропов или суппензий, например растворы, содержащие от около 0,1% до около 20% по весу активного вещества, описанного здесь, остальное составляет сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необходимо такой жидкий препарат может содержать красящие агенты, ароматизаторы, сахарин или карбоксиметилцеллюлозу как сгущающие агенты или эксципиенты, известные специалистам в этой области.

Растворы для парентерального

применения путем инъекций могут быть получены в виде водного раствора водорастворимой фармацевтически приемлемой соли активного вещества, предпочтительно в концентрации от около 0,1% до около 10% по весу. Эти растворы также могут содержать стабилизирующие агенты или буферирующие агенты и могут быть удобно представлены в виде ампул с определенной стандартной дозой.

Подходящая дневная доза соединения по изобретению при терапевтическом лечении людей составляет около 0,01-100 мг/кг веса тела при пероральном применении и 0,001-100 мг/кг веса тела при парентеральном применении.

Соединение изобретения также может быть использовано в сочетании с ингибитором повторного поглощения 5-НТ, таким как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, кломипрамин, сертралин, алапроклат или флуоксамин, предпочтительно пароксетин или циталопрам. Другая возможная комбинация состоит в использовании соединения настоящего изобретения вместе с ингибитором моноаминооксидазы, таким как моклобемид, транилципрамин, брофаромид или фенелзин, предпочтительно моклобемид или фенелзин. Еще одной возможной комбинацией является соединение по изобретению вместе с 5-НТ_{1A} антагонистом, таким как соединения, раскрытые в WO 96/33710, предпочтительно (R)-5-карбамоил-3-(N,N-дициклобутиламино)-8-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран.

Медицинское и фармацевтическое использование

Еще один аспект настоящего изобретения состоит в использовании соединений формулы I в терапии в качестве антагонистов h5-HT_{1B}, частичных агонистов или полных агонистов, предпочтительно как антагонистов, и использование в лечении заболеваний, опосредованных 5-гидрокситриптамином.

Примерами таких заболеваний являются заболевания ЦНС, такие как нарушения настроения (депрессии, большие депрессивные эпизоды, дистимия, сезонные аффективные расстройства, депрессивная фаза биполярного расстройства), состояние тревоги (обсессивно-компульсивное

расстройство, панические состояния с или без агорафобий, страх общества, специфические страхи, генерализованные тревожные состояния, посттравматические стрессовые состояния), личностные расстройства (расстройства импульсного управления, трихотелломания), ожирение, анорексия, булимия, предменструальный синдром, половые расстройства, алкоголизм, злоупотребление табаком, аутизм, недостаток внимания, гиперактивные состояния, мигрень, расстройства памяти (возрастное ухудшение памяти, пресенильная и сенильная деменция), патологическая агрессия, шизофрения, эндокринные нарушения (например, гиперпролактинемия), инсульт, дискинезия, болезнь Паркинсона, нарушение терморегуляции, боль, гипертензия. Другими примерами заболеваний, опосредованных гидрокситриптамином, являются недержание мочи, вазоспазм и контроль роста опухоли (например, карцинома легкого).

Способы получения

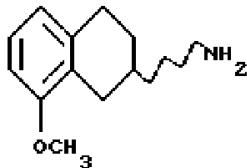
Настоящее изобретение также относится к

способам получения соединений формулы I. Из последующего описания этого процесса становится понятно, что там, где необходимо, подходящие защитные группы добавляются (и, соответственно, удаляются) к различным реагентам и промежуточным продуктам, причем способами, понятными специалистам в области органического синтеза. Общепринятые методики для использования таких защитных групп, а также примеры подходящих защитных групп описаны, например, в "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, Wiley-Interscience/New York, 1991.

Способы получения промежуточных веществ

1. В случае, когда Y представляет собой NR_2CO и X представляет собой N

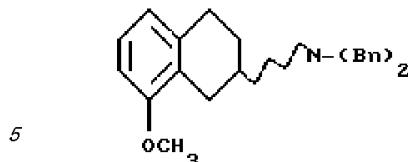
(i) Бензилирование соединения формулы II, или в виде рацемата или в виде энантиомера,



(III)

С получением соединения формулы III может быть осуществлено реакцией с подходящим бензилирующим агентом, например бензилгалогенидом, таким как бензилбромид или бензилхлорид, или активированным спиртом, например бензилмезилатом или бензилтозилатом. Реакция может проводиться с использованием соли или основания соединения II в подходящем растворителе, например N,N -диметилформамиде, ацетоне или ацетонитриле, с соответствующим основанием, например NaOH , NaHCO_3 , K_2CO_3 или триалкиламином, таким как триэтиламин, при температуре от +20 до +150 °C. Присутствие подходящего катализатора, например иодида калия или йодида натрия, может повысить скорость реакции. Азот в соединении II также может быть защищен восстановительным алкилированием с арилальдегидом в присутствии восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия, боргидрид натрия или катализитически с H_2 и подходящим катализатором, содержащим палладий, платину, родий или никель в соответствующем растворителе, например тетрагидрофуране, диоксане, метаноле или этаноле. Донор протона, такой как пара-толуолсульфоновая кислота, может быть использован для катализа образования имин/енамина, и доведение pH до слегка кислой, соответствующей кислотой, такой как уксусная кислота, может ускорить реакцию, в результате которой получают соединение III.

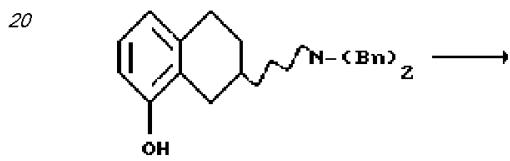
(ii) Деметилирование соединения формулы III



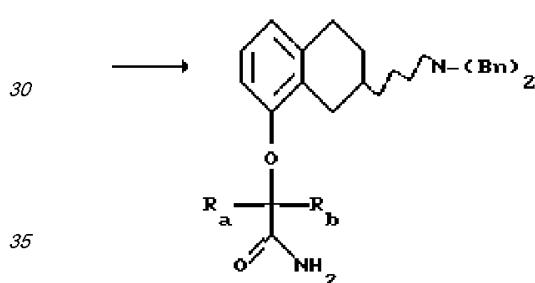
(IV)

С получением соединения формулы IV, может быть проведено путем обработки соединения кислотными реагентами, такими как HBr , HI , $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$, BBr_3 , AlCl_3 , пиридин- HCl или основными нуклеофильными реагентами, такими как $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}^-$ или $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$ в подходящем растворителе. Подходящими растворителями могут быть метиленхлорид или хлороформ, и реакция может проходить при -78 °C и +60 °C.

(ii) Превращение соединения формулы IV в соединение формулы V

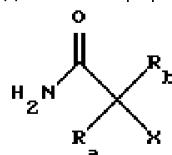


(V)



(VI)

может быть выполнено реакцией с соединением формулы VI

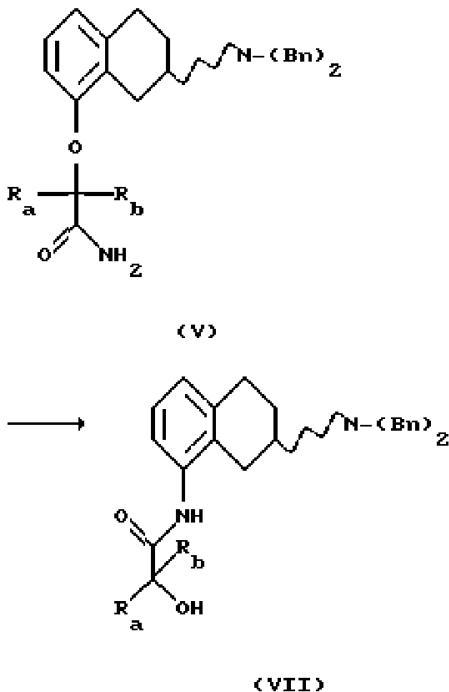


(VII)

где X представляет собой удаляемую группу, например, галоген, такой как хлор, бром или йод, или группу алкан- или аренсульфонилокси, такую как пара-толуолсульфонилокси группа, и R_a и R_b представляют собой водород или низшую алкильную группу, например метил. Процесс может проводиться с солью соединения формулы IV, полученной путем реакции с основанием, таким как K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH , NaOH , BuLi или NaN . Реакция может проводиться в соответствующем растворителе, например в аprotонном растворителе, таком как диоксан, N,N -диметилформамид, тетрагидрофуран, толуол, бензол или петролейный эфир, и реакция может протекать при температуре от +20 °C до +150 °C.

(iv) Превращение соединения формулы V

в соединение формулы VII

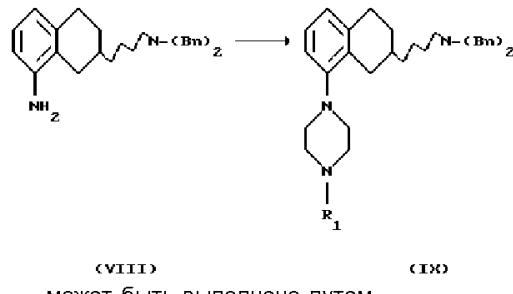


может быть осуществлено в подходящем растворителе (например, аprotонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, диоксан, 1,1,3,3-тетраметилмочевина, тетрагидрофуран или триамид гексаметилфосфорной кислоты, с соответствующим основанием, например, K₂CO₃, KOH, трет-бутоксид калия или NaN, при температуре в пределах от +20°C до +150 °C.

Присутствие сорасторовителя, такого как 1,3-диметил-3,4, 5,6-тетрагидро-2(1Н)-пириимиона или триамида гексаметилфосфорной кислоты в соответствующей концентрации в растворителе может повысить скорость реакции.

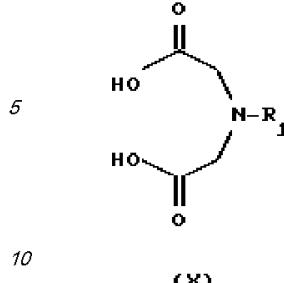
(v) Гидролиз соединения формулы VII в соединение VIII может быть проведен в условиях кислой среды с использованием таких кислот, как H₂SO₄, HCl или HBr в подходящем растворителе, например в H₂O, этаноле, метаноле или их смеси, и реакция может протекать в пределах от +20°C до +100 °C, или в щелочных условиях, с использованием таких оснований, как NaOH, KOH в соответствующем растворителе, таком как H₂O, этанол, метанол или их смеси, и реакция может протекать в пределах от +20 °C до +100°C.

(vi) Превращение соединения формулы VIII в соединение формулы IX



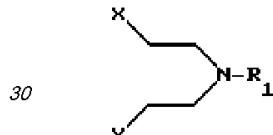
может быть выполнено путем

а) реакции с соединением формулы X



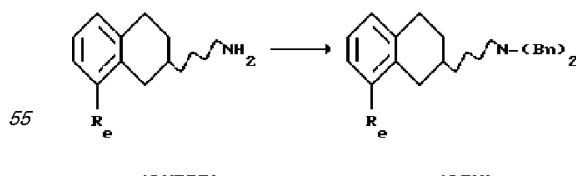
где R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₃-C₆-циклоалкил. Процесс может быть проведен в подходящем растворителе, например аprotонном/безводном растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии связывающего реагента, такого как N,N-карбонилдиimidазол, и реакция может протекать в пределах от +20°C до +130°C. За реакцией следует восстановление имида с помощью соответствующего восстанавливающего агента, например LiAlH₄ в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран при температуре между +20°C и кипячения с обратным холодильником, или

б) реакцией соединением формул XI



где X представляет собой удаляемую группу, например галоген, такой как хлор или бром, или группу алкали или аренсульфонилокси, такую как пара-толуолсульфонилокси группа, и R₁ представляет собой H, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил. Процесс может протекать в соответствующем растворителе, таком как этанол, бутанол, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или смесь воды и ацетонитрила с подходящим основанием, таким как K₂CO₃, NaHCO₃ или KOH, и реакция может протекать в пределах от +20°C до +150°C.

(vii) Соединение формулы IX также может быть получено бензилированием соединения формулы LVIII, где R_c представляет собой галоген, такой как хлор, бром или йод, в виде его рацемата или энантиомера.



с получением соединения формулы LIX, реакцией с соответствующим бензилирующим агентом, например бензилгалогенидом, таким как бензилбромид или бензилхлорид, или активированным спиртом, таким как, бензилмезилат или бензилтозилат. Реакция может проводиться с использованием соли или основания соединения LVIII в соответствующем растворителе, например

N,N-диметилформамиде, ацетоне или ацетонитриле, с соответствующим основанием, например NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ или триалкил-амин, таким как триэтиламин, при температуре в пределах от +20°C до 150°C. Присутствие подходящего катализатора, например йодида калия или йодида натрия, может увеличить скорость реакции.

(viii) Превращение соединения формулы LIX в соединение формулы IX, где R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может быть осуществлено путем реакции с соединением формулы XXII.

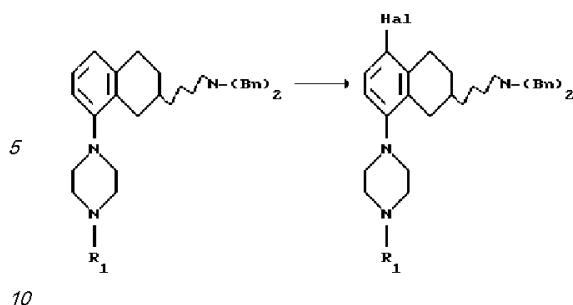


(XXII)

Процесс может быть выполнен в подходящем растворителе, например в апротонном растворителе, таком как бензол, толуол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с соответствующим основанием, таким как трет-бutoксид натрия или бис (trimethylsilyl)амид лития, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как PdX₂, L₂Pd(0) или L₂PdX₂, где X представляет собой галоген, такой как хлор или бром, и L представляет собой подходящий лиганд, такой как трифенилfosфин, три-о-толилfosфин, трифурилfosфин, трифениларсин или дифенилиденакетон, и с или без добавления лиганда L', такого как трифенилfosфин, три-о-толилfosфин, трифурилfosфин, 2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафталин (или в виде рацемата или энантиомера), или трифениларсин, и реакция может протекать при температуре в пределах от +20°C до +150°C, приводя в результате к получению соединения формулы IX.

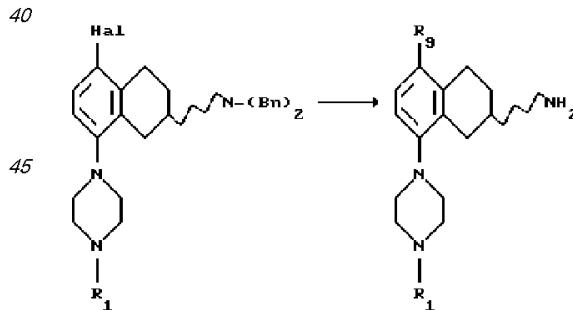
Превращение LIX в IX также происходит через превращение XXII в аминостанан или аминоборан, используя такие агенты, как (N,N-диэтиламино)трибутилолово или трис(диметиламино)боран в подходящем растворителе, например в апротонном растворителе, таком как бензол, толуол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, и затем используя условия, сходные с описанными выше, получая в результате соединение формулы IX.

(ix) Галогенирование соединения формулы IX, где R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил,



для получения соединения формулы XII может быть проведено ароматическим электрофильным замещением с использованием подходящего галогенирующего агента, такого как Br₂, Cl₂, I₂, ICl₂ или SO₂Cl₂. Реакция может проводиться с использованием соли или основания соединения IX в соответствующем растворителе, например уксусной кислоте, HCl/этаноле или воде, с или без подходящего основания, например ацетата щелочного металла, такого как ацетат натрия, и реакция может протекать при температуре в пределах от -20°C до комнатной температуры.

Соединение формулы XII также может быть получено путем бензилирования соединения формулы IX для получения соединения формулы XII путем реакции с подходящим бензилирующим агентом, например бензилгалогенидом, таким как бензилбромид или бензилхлорид, или активированным спиртом, например бензилмезилатом или бензилтозилатом в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде, ацетоне или ацетонитриле с подходящим основанием, например NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ или триалкиламином, таким как триэтиламин, при температуре в пределах от +20°C до +150°C. Присутствие подходящего катализатора, например йодида калия или йодида натрия, может повысить скорость реакции.



(x) Превращение соединения формулы XII в соединение формулы XIII, где R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, и R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил, может быть осуществлено путем реакции обмена металла-галоген в соответствующем безводном растворителе, таком как тетра-гидрофуран или диэтиловый эфир, с использованием подходящего алкил-лития или металла, например бутиллития, лития или магниевой стружки, с последующей обработкой соответствующим алкилгалогенидом, таким как метилйодид, этилйодид или пропилйодид, и реакция может протекать при температуре в пределах

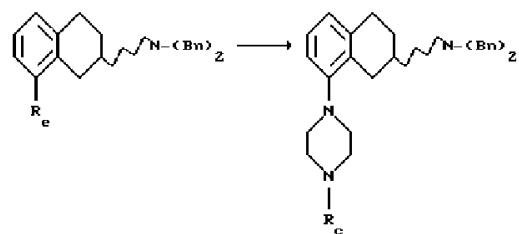
от -78°C до комнатной температуры, с последующим отщеплением бензильной группы путем гидрогенации в присутствии подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например уксусной кислоте или этаноле и при температуре реакционной от +20°C до +120°C или путем обработки другими электрофилами, такими как ацетальдегид или метилхлорформиат, после чего проводится соответствующая окончательная обработка. Реакция может протекать при реакционной температуре в пределах от -78°C до комнатной температуры.

В случае, когда в качестве электрофила используется ацетальдегид, за вышеприведенной реакцией следует восстановление бензилового спирта и отщепление бензильных групп путем гидрогенизации с участием подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например уксусной кислоте или этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C.

В том случае, когда в качестве электрофила используется метилхлорформиат, за вышеприведенной реакцией следует восстановление метилового эфира в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, с помощью соответствующего восстанавливающего агента, такого как алюмогидрид лития, и реакция может протекать при температуре от +20°C до температуры кипения с обратным холодильником, с последующим отщеплением бензильных групп и восстановлением бензилового спирта путем гидрогенизации с участием подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C.

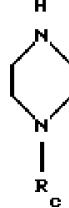
Когда R₁ представляет собой водород, перед этапом обработки соединением лития азот пиперазина защищают подходящей защитной группой, такой как бензильная группа или другой защитной группой, известной специалистам в этой области, и затем удаленной известными способами, получая в результате соединение формулы XIII.

(xi) Соединение формулы XIII, где R₁ представляет собой водород, может быть также получено



превращением соединения формулы LXIX в соединение формулы LX, реакцией с соединением формулы LXI, где R_c представляет собой подходящую

защитную группу, такую как бензильная группа



5

10

15

20

25

30

35

40

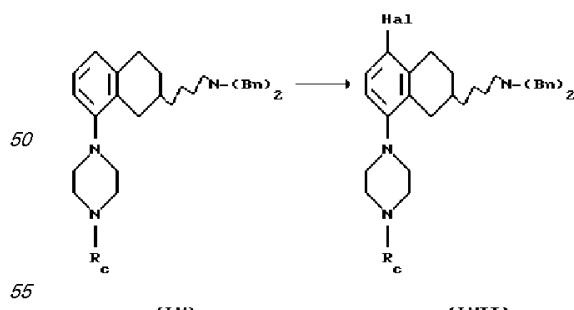
45

(LXI)

Процесс может проводиться в подходящем растворителе, например аprotонном растворителе, таком как бензол, толуол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с подходящим основанием, таким как трет-бутоксид натрия или бис-(trimетилсилил)амид лития, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как PdX₂, L₂Pd(O) или L₂PdX₂, где X представляет собой галоген, такой как хлор или бром, и L представляет собой подходящий лиганд, такой как трифенилfosфин, тио-о-толилfosфин, трибутилfosфин, трифениларсцин или дibenзилиденакетон, и с или без добавления лиганда L', такого как трифенилfosфин, три-о-толилfosфин, трибутилfosфин, 2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафталин (или его рацемат или энантиомер) или трифениларсцин, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +150°C, в результате чего получают соединение формулы LX.

Превращение LX в LXI также может протекать через превращение LXI в аминостанан или аминоборан, используя такие агенты, как (N,N-диэтиламино)трибутилово или трис(диметил-амино)боран в подходящем растворителе, например аprotонном растворителе, таком как бензол, толуол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, и затем используя те же условия, которые описаны в вышеприведенном описании, получают в результате соединение формулы LX.

(xii) Галогенирование соединения формулы LX,



50

55

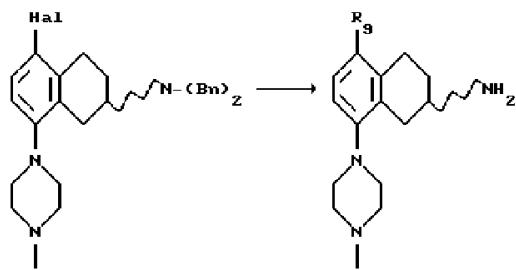
60

(LX)

(LXII)

с получением соединения формулы LXII может быть выполнено путем ароматического электрофильного замещения с использованием подходящего галогенирующего агента, такого как Br₂, Cl₂, I₂, ICl или SO₂Cl. Реакция может быть проведена с использованием соли или основания соединения LX в соответствующем растворителе, например, уксусной кислоте, HCl/этаноле или воде, с или без подходящего основания, например ацетата щелочного

металла, такого как ацетат натрия, и реакция может протекать при температуре от -20°C до комнатной температуры.



<LXII>

<XIII>

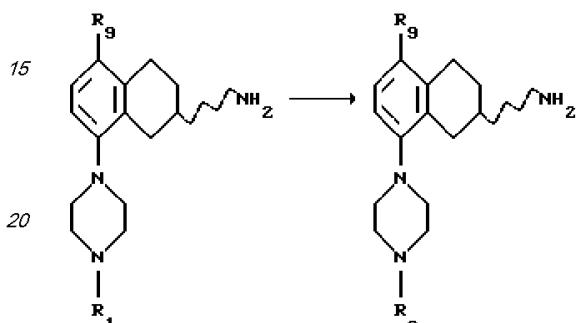
(xiii) Превращение соединения формулы LXII в соединение формулы XIII, где R₁ представляет собой водород, и R₉ представляет собой С₁-С₆ алкил, может быть проведено путем реакции обмена метал-галоген в соответствующем безводном растворителе, таком как тетрагидрофuran или диэтиловый эфир, с использованием подходящего алкиллития или металла, например бутиллития, лития или магниевой стружки, с последующей обработкой соответствующим алкилгалогенидом, таким как метилйодид, этилбромид или пропилийодид, и реакция может осуществляться при реакционной температуре в пределах от -78°C до комнатной температуры, за чем следует отщепление бензильных групп путем гидрогенации в присутствии подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и при температуре реакционной смеси от +20°C до 120°C, или путем обработки другими электрофилами, такими как ацетальдегид или метилхлорформиат, и с последующей соответствующей обработкой. Реакция может проводиться при температуре в пределах от -78°C до комнатной температуры.

В случае, когда в качестве электрофила используется ацетальдегид, за вышеприведенными реакциями следует восстановление бензилового спирта и отщепление бензильных групп путем гидрогенации при использовании подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и реакция может происходить при температуре от +20 °C до +120°C.

В случае, когда в качестве электрофила используется метилхлорформиат, за вышеприведенными реакциями следует восстановление метилового эфира в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофурн, с помощью соответствующего восстанавливающего агента, такого как алюмогидрид лития, и реакция может происходить при температуре от +20°C до

кипения с обратным холодильником, с последующим отщеплением бензильных групп и восстановлением бензилового спирта путем гидрогенации с использованием подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C.

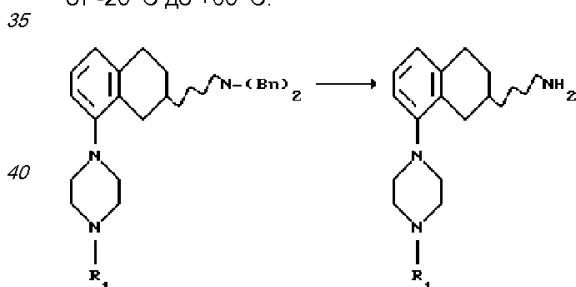
(xiv) Превращение соединения формулы XIII, где R₁ представляет собой водород, в соединение формулы XIV



<XIII>

<XIV>

где R_c представляет собой защитную группу, может быть осуществлено путем защиты пиперазинового кольца в подходящем растворителе, например метиленхлориде или хлороформе, соответствующим защищающим агентом, например, ди-трет-бутил-бикарбонатом, с соответствующим основанием, например, триэтиламином или K₂CO₃ и при температуре от -20°C до +60°C.

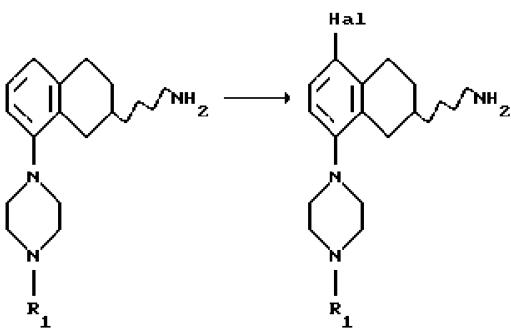


<IX>

<XV>

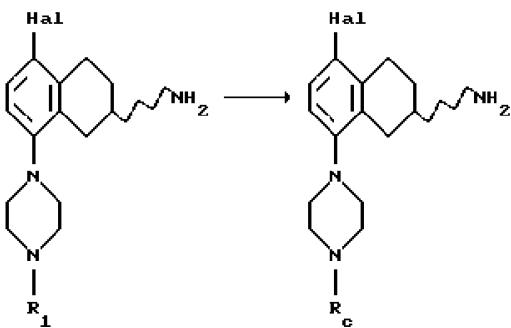
(xv) Превращение соединения формулы IX, где R₁ представляет собой водород, С₁-С₆ алкил или С₃-С₆-циклоалкил в соединение формулы XV, где R₁ представляет собой водород, С₁-С₆-алкил или С₃-С₆-циклоалкил, может быть проведено путем отщепления бензильных групп путем гидрогенации в присутствии подходящего катализатора, содержащего палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и при температуре реакционной смеси от +20 °C до +120°C.

(xvi) Галогенирование соединения формулы XV, где R₁ представляет собой водород, С₁-С₆-алкил или С₃-С₆-циклоалкил,



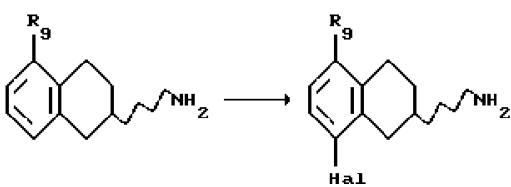
С получением соединения формулы XVI может быть выполнено путем ароматического электрофильного замещения с использованием подходящего галогенирующего агента, такого как Br_2 , Cl_2 , I_2 , ICl или SO_2Cl_2 . Реакция может быть проведена с использованием соли или основания соединения XV в соответствующем растворителе, например, уксусной кислоте, HCl /этаноле или воде, с или без подходящего основания, например ацетата щелочного металла, такого как ацетат натрия, и реакция может протекать при температуре от -20°C до комнатной температуры.

(xvii) Превращение соединения формулы XVI, где R_1 представляет собой водород, в соединение формулы XVII,



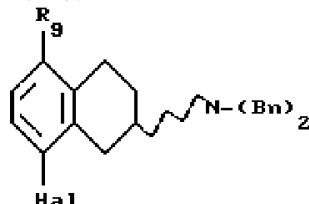
где R_c представляет собой подходящую защитную группу, может быть проведено путем защиты пиперазинового кольца в подходящем растворителе, например метиленхлориде или хлороформе, подходящим защитным агентом, например, ди-трит-бутилдикарбонатом, с подходящим основанием, например, триэтиламином или K_2CO_3 , и температуре от -20°C до $+60^{\circ}\text{C}$.

(xviii) Галогенирование соединения формулы XVIII, где R_9 представляет собой $C_1\text{-}C_6$ -алкокси, имеющего вид или рацемата или энантиомера,

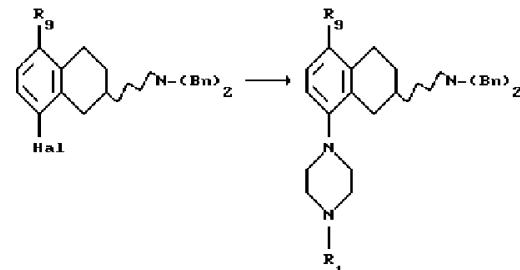


С получением соединения формулы XIX может быть выполнено путем ароматического электрофильного замещения с

использованием подходящего галогенирующего агента, такого как Br_2 , Cl_2 , I_2 , ICl или SO_2Cl_2 . Реакция может быть проведена с использованием соли или основания соединения XVIII в соответствующем растворителе, например уксусной кислоте, HCl /этаноле или воде, с или без подходящего основания, например ацетата щелочного металла, такого как ацетат натрия, и реакция может протекать при температуре от -20°C до комнатной температуры.



(xix) Бензилирование соединения формулы XIX или его рацемата или энантиомера, с получением соединения формулы XX путем реакции с подходящим бензилирующим агентом, например бензилгалогенидом, таким как бензилбромид или бензилхлорид, или активированным спиртом, например бензилмезилатом или тозилатом. Реакция может проводиться с использованием соли или основания соединения XIX в подходящем растворителе, например N,N -диметилформамиде, ацетоне или ацетонитриле, с подходящим основанием, таким как триэтиламин, NaOH , NaHCO_3 или K_2CO_3 при температуре в пределах от $+20$ до $+150^{\circ}\text{C}$. Присутствие подходящего катализатора, например галогенида щелочного металла, такого как йодид калия или йодид натрия, может увеличить скорость реакции.



(xx) Превращение соединения формулы XX в соединение формулы XXI, где R_1 представляет собой водород, $C_1\text{-}C_6$ -алкил или $C_3\text{-}C_6$ -циклоалкил, и R_9 представляет собой $C_1\text{-}C_9$ -алкокси, может быть осуществлено путем реакции с соединением формулы XXII, где R_1 представляет собой водород, $C_1\text{-}C_6$ -алкил или $C_3\text{-}C_6$ -циклоалкил.

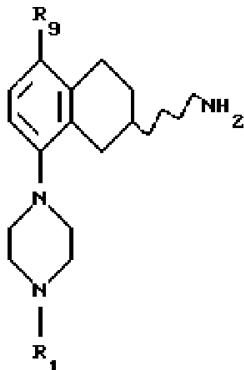
60



(xxii)

Процесс может быть выполнен в подходящем растворителе, например в аprotонном растворителе, таком как бензол, толуол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с соответствующим основанием, таким как трет-бутоксид натрия или бис(trimетилсilyl)амид лития, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как PdX₂, L₂Pd(O) или L₂PdX₂, где X представляет собой галоген, такой как хлор или бром, и L представляет собой подходящий лиганд, такой как трифенилfosфин, три-о-толилfosфин, трифурилfosфин, трифениларсин или дibenзилиденакетон, и с или без добавления лиганда L', такого как трифенилfosфин, три-о-толилfosфин, трифурилfosфин, 2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафталин (или в виде рацемата или энантиомера), или трифениларсин, и реакция может протекать при температуре в пределах от +20°C до +150°C.

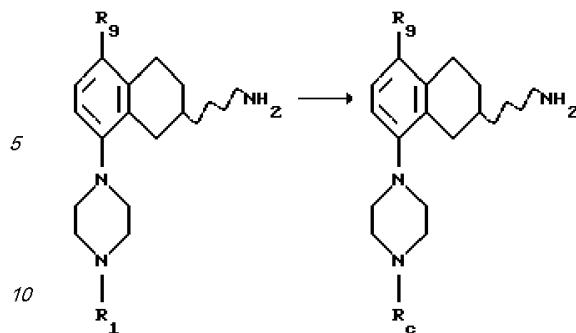
(xxi) Превращение соединения формулы XXI в соединение формулы XXIII



(xxiii)

где R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, R₉ представляет собой C₁-C₆-алкокси, может проводиться путем гидрогенизации с использованием катализатора, содержащего палладий, платину, родий или никель в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и при температуре реакции от +20°C до 120°C.

(xxii) Превращение соединения формулы XXIII, где R₁ представляет собой водород, в соединение формулы XXIV,

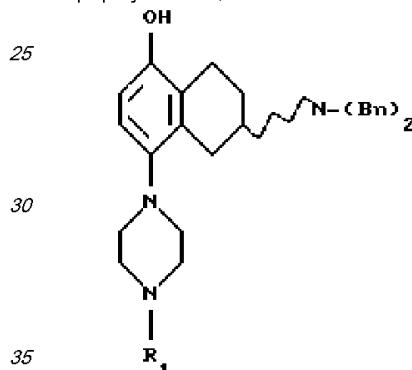


(xxiii)

(xxiv)

где R_c представляет собой защитную группу, может быть осуществлено путем защиты пиперазинового кольца в подходящем растворителе, например метиленхлориде или хлороформе, с соответствующим защитным реагентом, например ди-трет-бутил-дикарбонатом, с подходящим основанием, например trimетил-амином или K₂CO₃ и при температуре от -20°C до +60°C.

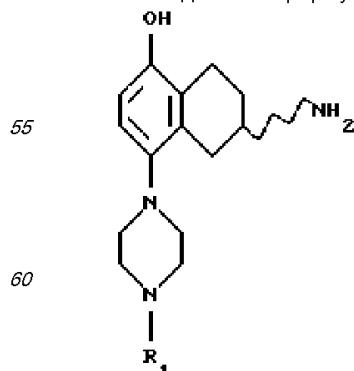
(xxiii) DEALKYLATION OF COMPOUND XXI,



(xxv)

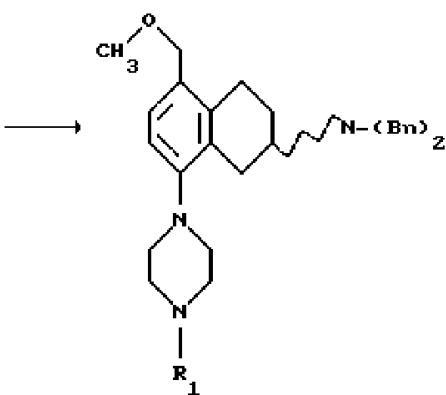
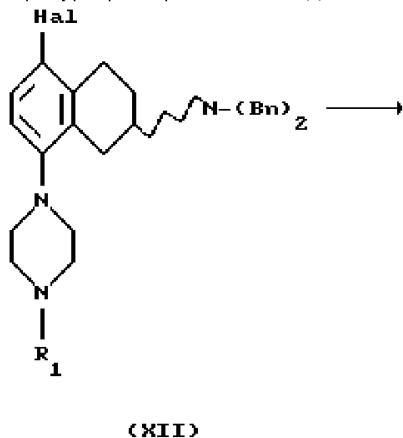
с получением соединения формулы XXV, где R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может быть проведено путем обработки соединения кислотным агентом, таким как HBr, HI, HBr/CH₃COOH, BBr₃, AlCl₃, пиридин-HCl, или с основным нуклеофильным реагентом, таким как CH₃C₆H₄S⁻ или C₂H₅S⁻ в подходящем растворителе. Подходящими растворителями могут быть метиленхлорид или хлороформ, и реакция может протекать при температуре от -78°C до +60°C.

(xxiv) Превращение соединения формулы XXV в соединение формулы XXVI

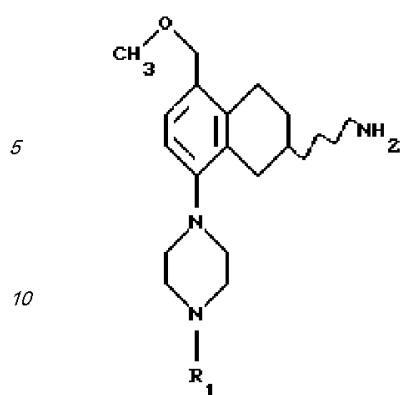


(xxvi)

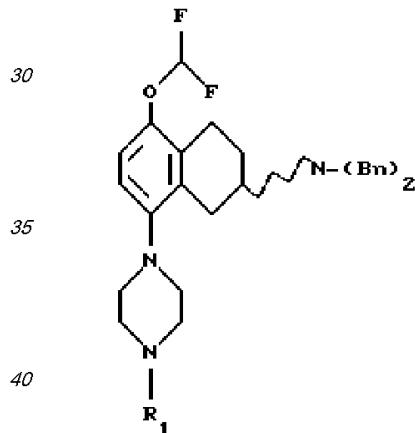
где R₁ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может быть осуществлено путем гидрогенизации с использованием катализатора, содержащего палладий, платину, родий или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и при температуре реакции от +20°C до 120°C,



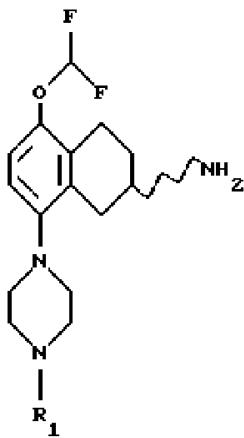
(xxv) Превращение соединения формулы XII, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, в соединение формулы XXVII, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может быть осуществлено путем реакции обмена металл-галоген в соответствующем безводном растворителе, таком как тетрагидрофuran или диэтиловый эфир, с использованием подходящего алкиллития или металла, например бутиллития, лития или магниевой стружки, с последующей обработкой соответствующим электрофилом, таким как бромметил-метиловый эфир, и с последующей соответствующей обработкой. Реакция может быть проведена при температуре реакции в пределах от -78°C до комнатной температуры.



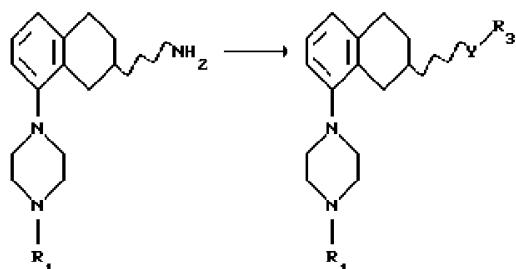
(xxvi) Превращение соединения формулы XXVII, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, в соединение формулы XXVIII, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может проводиться путем отщепления бензильных групп путем гидрогенизации на подходящем катализаторе, содержащем палладий, родий, платину или никель, и в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте и этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C,



(xxvii) Алкилирование соединения формулы XXV, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, для получения соединения формулы XXIX, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может быть осуществлено в подходящем растворителе, таком как изопропанол или диоксан, подходящим алкилирующим агентом, таким как хлордифторметан, в присутствии подходящего основания, такого как NaOH или KOH и при температуре от +20°C до +80°C.



(xxviii) Превращение соединения XXIX, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, в соединение формулы XXX, где и R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, может проводиться путем отщепления бензильных групп путем гидрогенизации на подходящем катализаторе, содержащем палладий, родий, платину или никель, и в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте и этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C,

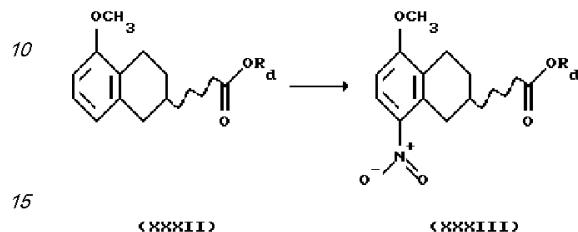


(xxix) Превращение соединения XV, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, в соединение формулы XXXI, где Y представляет собой NR₂CO, R₂ представляет собой водород, R₃ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил или (CH₂)_n-арил, где арил представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, и которое может быть одно- или двузамещенным R₄ и/или R₅; может быть осуществлено путем алкилирования соответствующей активированной карбоновой кислотой, такой как хлорангидрид кислоты, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или хлороформ, с подходящим основанием, например триалкиламином, таким как триэтиламин, или при использовании карбоновой кислоты (R₃COOH) с активирующим агентом, например N,N'-карбонилдимидацолом, N,N'-дициклогексилкарбодимиидом или хлоридом дифенилфосфина, с подходящим основанием, таким как N-метилморфолин, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран, и реакция может протекать при температуре от

+20°C до +150°C.

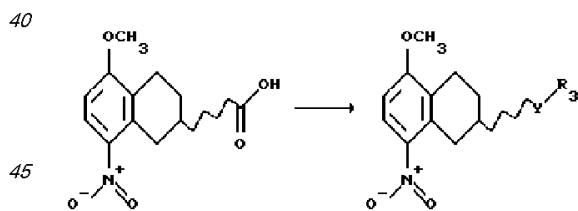
2. В случае, когда Y представляет собой CONR₂ и X представляет собой N

(i) Нитрование соединения формулы XXXII, описанного у Johnson D.W.; Mander L. N. Aust J. Chem. 1974, 27, 1277-1286, или его рацемата или энантиомера, для получения соединения формулы XXXIII



где R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил, может быть проведено путем ароматического электрофильного замещения с использованием подходящего нитрирующего агента, такого как азотная кислота или азотная кислота и серная кислота, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте, уксусном ангидриде или воде, при температуре реакционной смеси от -20°C до комнатной температуры.

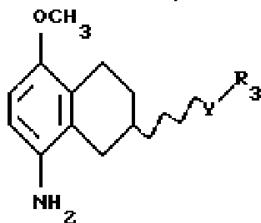
(ii) Гидролиз соединения формулы XXXIII может быть проведен в кислых условиях при использовании таких кислот, как H₂SO₄, HCl, HBr, в подходящем растворителе, таком как H₂O, этанол, метанол, уксусная кислота или их смесь, и реакция может протекать при температуре от +20°C до кипения с обратным холодильником, или в щелочных условиях, используя такие основания, как NaOH или KOH, в подходящем растворителе, таком как H₂O, этанол, метанол или их смеси, и реакция может протекать при температуре от +20°C до кипения с обратным холодильником, давая в результате соединения формулы XXXIV.



(iii) Превращение соединения формулы XXXIV в соединение формулы XXXV, где Y представляет собой CONR₂, можно выполнить путем активации кислотной функции соединения формулы XXXIV в виде галогенида кислоты, такого как хлорангидрид кислоты, с подходящим основанием, таким как триалкиламин, например триэтиламином, или путем использования активирующего агента, такого как N,N'-карбонилдимидацол, N,N-дициклогексилкарбодимиид или хлорид дифенилфосфина, с подходящим основанием, таким как N-метилморфолин, в подходящем растворителе, например метиленхлориде, хлороформе, толуоле, N,N-диметилформамиде, диоксане или тетрагидрофуране, с последующим добавлением соответствующего амина или анилина HNR₂R₃, где R₂ представляет собой H или C₁-C₆-алкил, R₃ представляет собой

C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил или $(CH_2)_n$ -арил, где арил представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, и который может быть одно- или двузамещенным R_4 и/или R_5 ; и реакция может протекать при температуре от $0^\circ C$ до $+120^\circ C$.

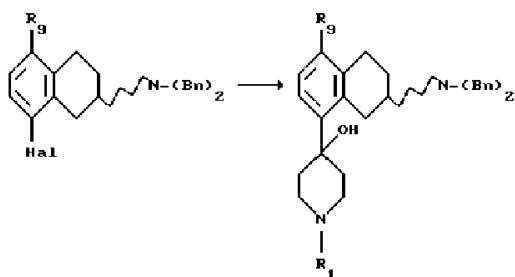
(iv) Превращение соединения формулы XXXV в соединение формулы XXXVI, где Y представляет собой $CONR_2$, R_2 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил, R_3 представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил или $(CH_2)_n$ -арил, где арил представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, и который может быть одно- или двузамещенным R_4 и/или R_5 ; можно выполнить путем



«XXXVI»

гидрогенизации, используя катализатор, содержащий палладий, платину или никель, в подходящем растворителе, таком как этанол, метanol или уксусная кислота, при температуре реакции от $+20^\circ C$ до $+120^\circ C$; или восстановлением дитионитом натрия в подходящем растворителе.

3. В случае, когда X представляет собой CH и Y представляет собой NR_2CO ,

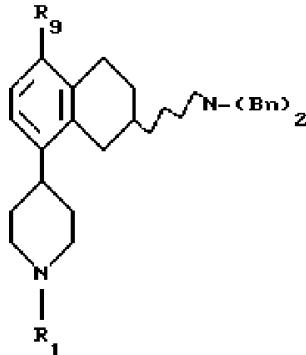


«XXXVII»

«XXXVIII»

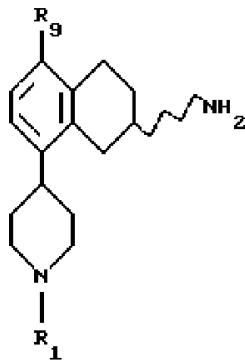
(i) Превращение соединения формулы XXXVII, где R_9 представляет собой C_1-C_6 -алокси, в соединение формулы XXXVIII, где R_1 представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил, R_9 представляет собой C_1-C_6 -алокси, может быть проведено путем реакции обмена металла-галоген в соответствующем безводном растворителе, таком как тетрагидрофuran или диэтиловый эфир, используя подходящий алкил-литий или металл, например бутиллитий, литий или магниевая стружка, с последующей обработкой соответствующим N-алкилпиперидоном, где алкил(R_1) представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил, такой как N-метил-4-пиперидон, с последующей соответствующей обработкой. Реакция может

проводиться при температуре реакционной смеси в пределах от $-78^\circ C$ до комнатной температуры.



«XXXIX»

(ii) Соединение формулы XXXVIII может быть переведено в соединение формулы XXXIX путем обработки подходящим восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия, и протонирующим агентом, таким как CF_3COOH , CF_3SO_3H или $HCOOH$ в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофuran или диэтиловый эфир. Реакция может проводиться при температуре реакционной смеси от $0^\circ C$ до кипения с обратным холодильником.

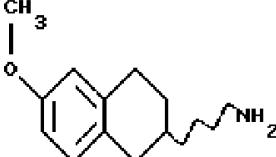


«XL»

(iii) Превращение соединения формулы XXXIX в соединение формулы XL может быть проведено путем гидрогенизации с использованием такого катализатора, как палладий, платина, родий или никель, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота или этанол, и при температуре реакционной смеси от $+20^\circ C$ до $+120^\circ C$.

4. В случае, когда Y представляет собой NR_2CO и R^9 находится в 6 положении

(i) Бензилирование соединения формулы XLI в виде его рацемата или энантиомера

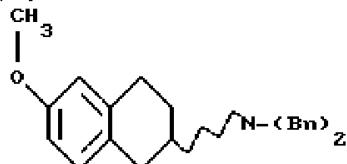


«XLI»

с получением соединения формулы XLII может быть проведено путем реакции с подходящим бензилирующим агентом, например бензилгалогенидом, таким как бензилбромид или бензилхлорид, или с

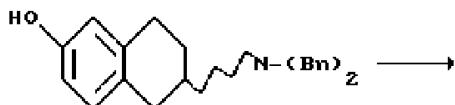
активированным спиртом, например бензилмезилатом или бензилтозилатом. Реакция может проводиться с использованием соли или основания соединения XL1 в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде, ацетоне или ацетонитриле, с подходящим основанием, например NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃, или триалкиламином, таким как триэтиламин, при температуре в пределах от + 20°C до +150°C. Присутствие подходящего катализатора, такого как йодид калия или йодид натрия, может увеличить скорость реакции.

(ii) Деметилирование соединения формулы XLII



(XLII)

для получения соединения формулы XLIII может быть проведено путем обработки соединения кислотным агентом, таким как HBr, HI, HBr/CH₃COOH, BBr₃, AlCl₃, пиридин-HCl, или с основным нуклеофильным агентом, таким как CH₃C₆H₄S⁻ или C₂H₅S⁻ в подходящем растворителе. Подходящими растворителями могут быть метиленхлорид или хлороформ, и реакция может протекать при температуре от -78°C до +60°C.

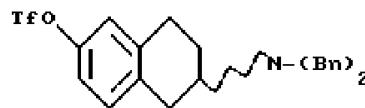


(XLIII)

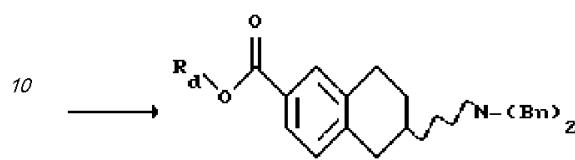


(XLIV)

(iii) Превращение соединения формулы XLIII в соединение формулы XLIV может быть проведено с таким соединением, как трифторметансульфоновый ангидрид, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или тетрахлорид углерода в присутствии основания, такого как 2,4,6-кодидин, триэтиламин или пиридин, при температуре реакционной смеси в пределах от -78°C до комнатной температуры.

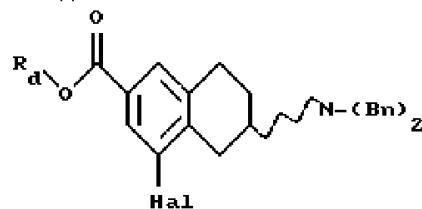


(XLIV)



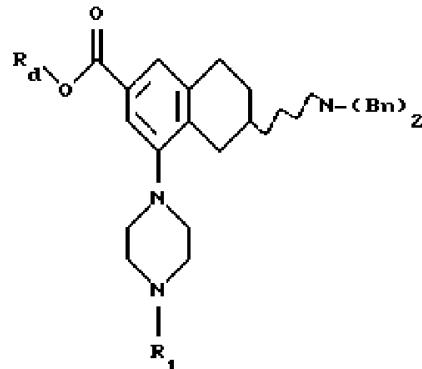
(XLV)

(vi) Превращение соединения формулы XLIV в соединение формулы XLV, где R_d представляет собой C₁-C₆-алкильную группу, может быть проведено в соответствующем растворителе, таком как диметилсульфоксид или N,N-диметилформамид, с подходящим основанием, таким как триалкиламин, например триэтиламином, в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd(OAc)₂ и подходящего лиганда, такого как трифенилfosфин, 1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцен или 1,3-бис(дифенилfosфино)пропан, и подходящего спирта, такого как метанол, этанол или пропанол, в атмосфере оксида углерода при температуре реакционной смеси от 40°C до 120°C.



(XLV)

(v) Галогенирование соединения формулы XLV, где R_d представляет собой C₁-C₆-алкильную группу, для получения соединения формулы XLVI может проводиться с использованием подходящего галогенирующего агента, такого как 1,3-дibrom-5,5-диметилгидантонин. Реакция может быть проведена с использованием соли или основания соединения XLV в соответствующем растворителе, например CF₃SO₃H или H₂SO₄, и при температуре реакционной смеси от 30°C до 150°C



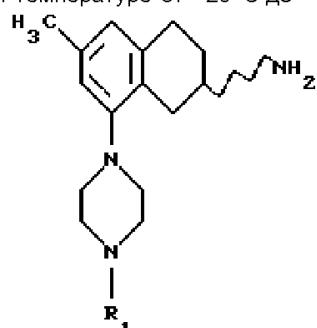
(XLVI)

(vi) Превращение соединения формулы XLVI в соединение формулы XLVII, где R₁ представляет собой С₁-C₆-алкил или С₃-C₆-циклоалкил, может быть выполнено реакцией с соединением формулы XXII, где R₁ представляет собой С₁-C₆-алкил или С₃-C₆-циклоалкил.



(XXII)

Процесс может быть проведен в подходящем растворителе, например аprotонном растворителе, таком как бензол, толуол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с подходящим основанием, таким как трет-бутоксид натрия или бис-(trimетилсилил)амид лития, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как PdX₂, L₂Pd(O) или L₂PdX₂, где X представляет собой галоген, такой как хлор или бром, и L представляет собой подходящий лиганд, такой как трифенилfosфин, три-o-толилfosфин, трифурилfosфин, трифениларсцин или дibenзилиденакетон, и с или без добавления лиганда L', такого как трифенилfosфин, три-o-толилfosфин, трифурилfosфин, 2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафталин (или в виде рацемата или энантиомера) или трифениларсцин, и реакция может проходить при температуре от +20°C до +150°C.

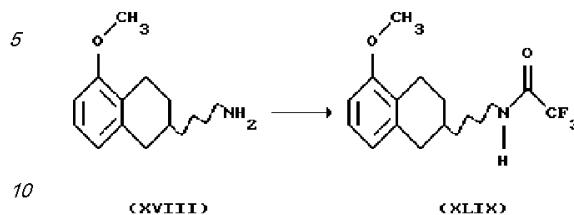


(XLVII)

(vii) Превращение соединения формулы XLVII в соединение формулы XLVIII может быть проведено путем восстановления алкилового сложного эфира в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, соответствующим восстанавливающим агентом, таким как алюмогидрид лития, и реакция может протекать при температуре от +20°C до кипения с обратным холодильником, с последующим отщеплением бензильных групп и восстановлением бензилового спирта путем гидрогенизации на подходящем катализаторе, содержащем палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C.

(viii) Соединение формулы XLVIII также

может быть получено путем защиты аминогрупп соединения формулы XVIII или его рацемата или энантиомера,



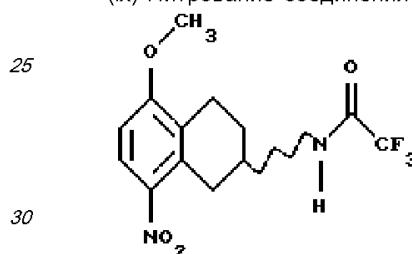
10

(XLVII)

(XLIX)

для получения соединения формулы XLIX путем реакции с подходящим ацилирующим агентом, например трифтормуксусным хлоридом или трифтормуксусным ангидридом. Реакция может быть проведена с использованием соли или основания соединения XVIII в подходящем растворителе, например метиленхлориде или хлороформе, с подходящим основанием, например NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ или триалкиламином, таким как триэтиламин, при температуре в пределах от -20°C до +80°C.

(ix) Нитрование соединения формулы XLIX

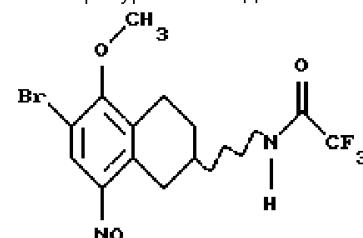


25

(L)

для получения соединения формулы L может быть выполнено путем обработки соединения подходящим нитрирующим агентом, таким как азотная кислота, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, и реакция может протекать при температуре от 0°C до +30°C.

35



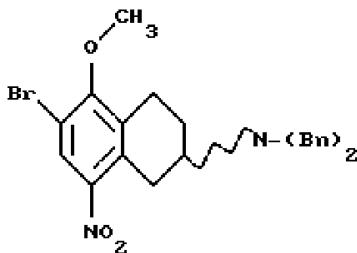
50

(LI)

(x) Галогенирование соединения формулы L для получения соединения формулы LI может быть проведено с подходящим галогенирующим агентом, таким как N-бромускцинимид или 1,3-дигидро-5,5-диметилгидантон. Реакция может проводиться в соответствующем растворителе, таком как хлороформ или метилен-хлорид, с или без подходящей кислоты, например CF₃SO₃H или H₂SO₄, и при температуре реакционной смеси от 0°C до +80°C.

55

60



(LIII)

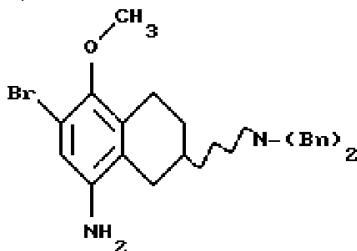
(xi) Превращение соединения формулы LI в соединение формулы LII может быть проведено путем

а) гидролиза амида в соединении формулы LI в условиях кислой среды с использованием таких кислот, как H_2SO_4 , HCl или HBr, в подходящем растворителе, например в H_2O , этаноле, метаноле или их смеси, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +100°C, или в условиях щелочной среды, используя такие основания как NaOH или KOH, в подходящем растворителе, таком как H_2O , этанол, метанол или их смеси, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +100 °C.

За гидролизом следует

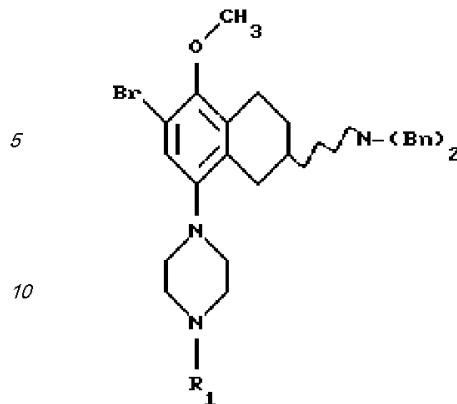
б) бензилирование первичного амина реакцией с подходящим бензилирующим агентом, например бензилгалогенидом, таким как бензилбромид или бензилхлорид, или с активированным спиртом, например бензилмезилатом или бензилтозилатом. Реакция может быть проведена в подходящем растворителе, например N, N-диметилформамиде, ацетоне или ацетонитриле, с подходящим основанием, например NaOH, $NaHCO_3$, K_2CO_3 или три-алкиламином, таким как триэтиламин, при температуре в пределах от +20°C до +150°C, получая в результате соединение формулы LII. Присутствие подходящего катализатора, например йодида калия или йодида натрия, может увеличить скорость реакции.

(xii) Восстановление соединения формулы LII для получения соединения формулы LIII может быть проведено в подходящем растворителе, таком как смесь метанол/вода или этанол/вода, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например гидросульфита натрия, при температуре реакционной смеси от +20°C до +100°C.



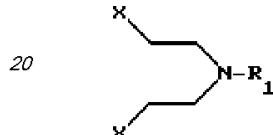
(LIII)

(xiii) Превращение соединения формулы LIII в соединение формулы LIV



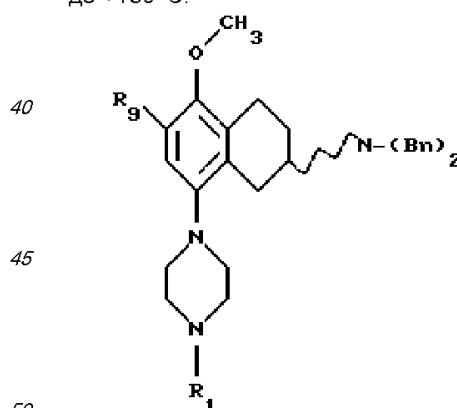
(LIV)

может быть выполнено путем реакции с соединением формулы XI



(XI)

где X представляет собой удаляемую группу, например галоген, такой как хлор или бром, или алкан- или аренсульфонилокси группу, такую как пара-толуолсульфонилокси группа, и R1 представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил. Процесс может быть проведен в подходящем растворителе, таком как этанол, бутанол, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или в смеси воды и ацетонитрила с подходящим основанием, таким как K_2CO_3 , $NaHCO_3$ или KOH, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +150°C.



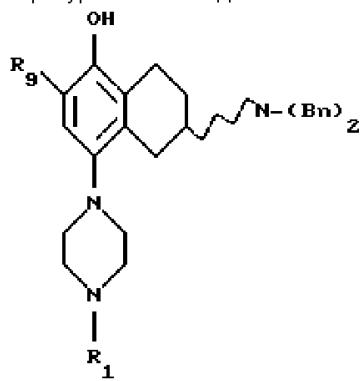
(LIV)

(xiv) Превращение соединения формулы LIV в соединение формулы LV, где R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил, может быть проведено реакцией обмена металл-галоген в соответствующем безводном растворителе, таком как тетрагидрофuran или диэтиловый эфир, с использованием подходящего алкил-лития или металла, например бутиллития, лития или магниевой стружки, с последующей обработкой соответствующим алкилгалогенидом, таким как метилйодид, этилбромуид или пропилйодид, и реакция может проводиться при температуре в

пределах от -78°C до комнатной температуры, или путем обработки другими электрофилами, такими как ацетальдегид или метилхлорформиат, и с последующей соответствующей обработкой. Реакция может быть проведена при температуре реакционной смеси в пределах от -78°C до комнатной температуры.

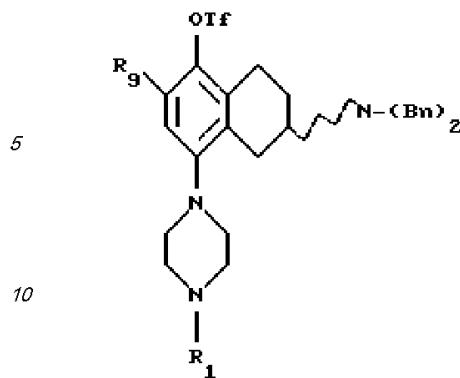
В случае, когда в качестве электрофила используется ацетальдегид, за вышеприведенными реакциями следует восстановление бензинового спирта путем гидрогенизации на подходящем катализаторе, содержащем палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C.

В случае, когда в качестве электрофила используется метилхлорформиат, за вышеприведенными реакциями следует восстановление метилового эфира в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, с помощью соответствующего восстанавливающего агента, такого как алюмогидрид лития, и реакция может происходить при температуре от +20°C до кипения с обратным холодильником, с последующим восстановлением бензинового спирта путем гидрогенизации на подходящем катализаторе, содержащем палладий, родий, платину или никель, в подходящем растворителе, например в уксусной кислоте или этаноле, и реакция может протекать при температуре от +20°C до +120°C.



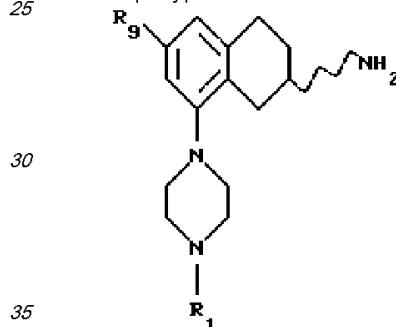
(LVII)

(xv) Деметилирование соединения формулы LV для получения соединения формулы LVI может проводиться обработкой соединения кислотным агентом, таким как водный раствор HBr, HI, HBr/CH₃COOH, BB₃, AlC₃, пиридин-HCl, или с основным нуклеофильным агентом, таким как CH₃C₆H₄S⁻ или C₂H₅S⁻ в подходящем растворителе. Подходящими растворителями могут быть метиленхлорид или хлороформ, и реакция может протекать при температуре от -78°C до +60°C.



(LVII)

(xvi) Превращение соединения формулы LVI в соединение формулы LVII может быть проведено путем обработки таким соединением, как трифторметансульфоновый ангидрид, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или четыреххлористый углерод, в присутствии основания, такого как 2,4,6-коллидин, триэтиламин или пиридин, при температуре реакционной смеси в пределах от -78°C до комнатной температуры.



(XLVIII)

(xvii) Превращение соединения формулы LVII в соединение формулы XLVIII может быть проведено

a) путем обработки соединения формулы LVII соответствующим палладиевым катализатором, таким как палладий(II)-ацетат, и соответствующим лигандом, таким как трифенилфосфин, в присутствии подходящей кислоты, например муравьиной кислоты, в соответствующем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температуре реакционной смеси от +20°C до +120°C, с последующей

b) реакцией в подходящем растворителе, таком как метанол, в присутствии формиата аммония и Pd/C, при температуре реакционной смеси в пределах от +20°C до кипения с обратным холодильником с получением в результате соединения формулы XLVIII.

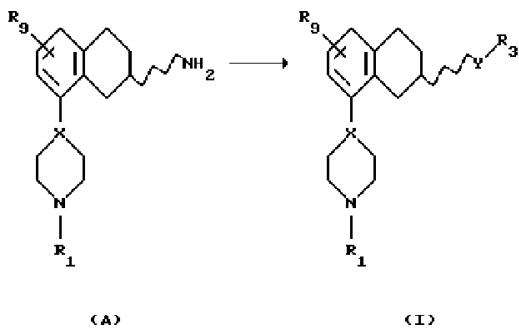
Способы получения конечных продуктов

Другой целью настоящего изобретения является способ A(i), A(ii), B или C для получения соединения общей формулы I путем

A(i)

ацилирования, в случае, когда R₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, Y представляет собой NR₂CO, R₂ представляет собой водород, и X,

R_3 и R_9 такие, как определено выше для общей формулы I, за исключением тех случаев, когда R_9 представляет собой заместитель, чувствительный по отношению к определенным ацилирующим агентам, соединения формулы A,

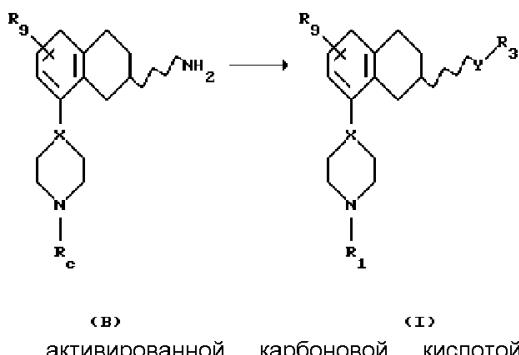


активированной карбоновой кислотой $R_3\text{COL}$, когда L представляет собой удаляемую группу, или карбоновой кислотой $R_3\text{COOH}$ с активирующим агентом.

Таким образом ацилирование в соответствии со способом A(i) может проводиться с соответствующей активированной карбоновой кислотой, $R_3\text{COL}$, где R_3 такой, как определено выше, и L представляет собой удаляемую группу, такую как галоген, например хлор, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или хлороформ, с подходящим основанием, например триалкиламином, таким как триэтиламин, при температуре от -20°C до кипячения с обратным холодильником, или карбоновой кислотой $R_3\text{COOH}$, где R_3 такой, как определено выше, с активирующим агентом, например N,N' -карбонилдиimidазолом, N,N' -дициклогексилкарбодиимидом или хлоридом дифенилфосфина, с подходящим основанием, таким как N-метилморфолин, в подходящем растворителе, таком как N,N -диметилформамид или тетрагидрофуран, и реакция может быть проведена при температуре от +20°C до +150°C.

A(ii)

ацилирования в случае, когда R_1 представляет собой водород, Y представляет собой NR_2CO , R_2 представляет собой водород, R_c представляет собой защитную группу и X, R_3 и R_9 такие, как определено выше для общей формулы I, за исключением того, что R_9 является заместителем, который чувствителен к определенным ацилирующим агентам, соединения формулы B



активированной карбоновой кислотой

$R_3\text{COL}$, где L представляет собой удаляемую группу, или карбоновой кислотой $R_3\text{COOH}$ с активирующим агентом, с последующим удалением защитной группы R_c .

Таким образом, ацилирование в соответствии с процессом A(ii) может быть выполнено с соответствующей активированной карбоновой кислотой, $R_3\text{COL}$, где R_3 такой, как определено выше, и L представляет собой удаляемую группу, такую как галоген, например хлор, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или хлороформ, с подходящим основанием, например триалкиламином, таким как триэтиламин, при температуре от -20°C до кипячения с обратным холодильником, или карбоновой кислотой $R_3\text{COOH}$, где R_3 такой, как определено выше, с активирующим агентом, например N,N' -карбонилдиimidазолом, N,N' -дициклогексилкарбодиимидом или хлоридом дифенилфосфина, с подходящим основанием, таким как N-метилморфолин, в подходящем растворителе, таком как N,N -диметилформамид или тетрагидрофуран, и реакция может быть проведена при температуре от +20°C до +150°C, с последующим удалением защитной группы R_c путем гидролиза в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид или хлороформ, с подходящей кислотой, такой как трифтормуксусная кислота, при температуре от +20°C до +60°C.

B.

реакции, в случае, когда Y представляет собой CONR_2 , R_2 , R_3 и R_9 такие, как определено выше для общей формулы I, за исключением того, что R_9 представляет собой заместитель, который чувствителен к определенному алкилирующему агенту XI, соединения формулы C

40

45

50

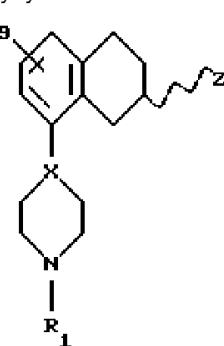
55

60

ароматического электрофильного замещения, с использованием подходящего галогенирующего агента, такого как Br_2 , Cl_2 , I_2 , ICl или SO_2Cl_2 . Реакция может быть проведена с использованием соли или основания соединения D в соответствующем растворителе, например уксусной кислоте, HCl /этаноле или воде, с или без подходящего основания, например ацетата щелочного металла, такого как ацетат натрия, и при температуре реакционной смеси от -20°C до комнатной температуры.

Промежуточные вещества

Еще один аспект изобретения представляет собой соединение, имеющее формулу



где X представляет собой N или CH;
Z представляет собой NH_2 или COOH ;

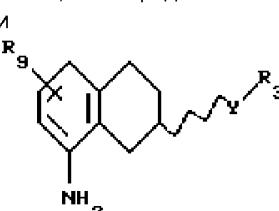
R_1 представляет собой H, $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$ или $\text{C}_{3-\text{C}_6}\text{-циклоалкил}$;

R_9 представляет собой $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$, $\text{C}_{3-\text{C}_6}\text{-циклоалкил}$, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , галоген, CN , CF_3 , OH , $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алокси}$, $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алокси-C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$, NR_6R_7 , SO_3CH_3 , SO_3CF_3 , $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, незамещенное или замещенное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O, где заместитель(и) представляет(ют) собой $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$; или COR_8 ; где

R_6 представляет собой H, $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$ или $\text{C}_{3-\text{C}_6}\text{-циклоалкил}$;

R_7 представляет собой $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$ или $\text{C}_{3-\text{C}_6}\text{-циклоалкил}$;

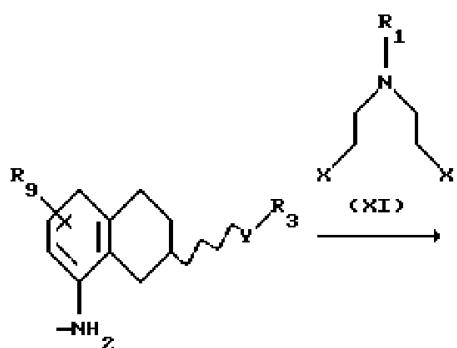
R_8 представляет собой $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$, $\text{C}_{3-\text{C}_6}\text{-циклоалкил}$, CF_3 , NR_6R_7 , фенил, гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O или S, или гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O, S, SO и SO_2 , где R_6 и R_7 такие, как определено выше,



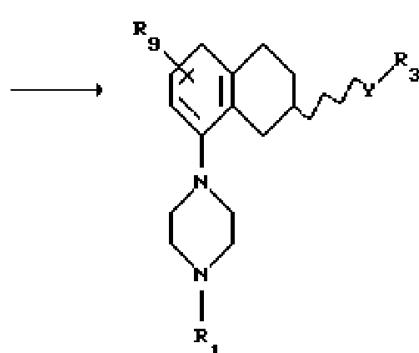
где Y представляет собой CONR_2 , где R_2 представляет собой $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$,

R_3 представляет собой $\text{C}_{1-\text{C}_6}\text{-алкил}$, $\text{C}_{3-\text{C}_6}\text{-циклоалкил}$ или $(\text{CH}_2)_n\text{-арил}$,

где арил представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O и S, и которое может быть одно- или



(CC)



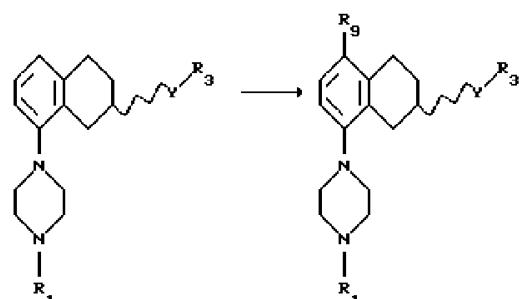
(CC)

с соединением формулы XI, где X представляет собой удаляемую группу.

Таким образом, реакция в соответствии со способом В может быть выполнена с соединением формулы XI, где R_1 такой, как определено выше для общей формулы I, и X представляет собой удаляемую группу, например галоген, такой как хлор или бром, или алкан- или аренсульфонилокси группу, такую как пара-толуолсульфонилокси группа. Процесс может проводиться в подходящем растворителе, таком как этанол, бутанол, N,N -диметилформамид, ацетонитрил или смесь воды и ацетонитрила с или без подходящего основания, например K_2CO_3 , NaHCO_3 или KOH , и реакция может протекать при температуре от $+20^\circ\text{C}$ до $+150^\circ\text{C}$.

C.

реакции, в случае, когда Y представляет собой NR_2CO , R_9 представляет собой галоген, и R_1 , R_2 и R_3 такие, как определено выше для общей формулы I, соединения формулы D



(D)

(II)

с подходящим галогенирующим агентом, таким как Br_2 , Cl_2 , I_2 , ICl или SO_2Cl_2 .

Таким образом, реакция в соответствии с способом С может быть проведена путем

двузамещенным R₄ и/или R₅; где R₄, R₅ и п такие, как определено выше;

R₉ представляет собой С₁-C₆-алкил, С₃-C₆-циклоалкил, OC₃F₃, OC₂H₂F, галоген, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-алокси, C₁-C₆-алокси-C₁-C₆-алкил, NR₆R₇, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR₆R₇, незамещенное или замещенное гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N или O, где заместитель(и) представляет(ют) собой C₁-C₆-алкил; или COR₈; где R₆, R₇ и R₈ такие, как определено выше.

Рабочие примеры

Следующие примеры раскрывают, но не ограничивают изобретение.

Пример 1

(R)-2-N,N-дибензиламино-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталин

К раствору

(R)-8-метокси-2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталин гидрохлорида (24 г, 0,11 моль) в ацетонитриле (600 мл) добавляют карбонат калия (53 г, 0,39 моль), йодид калия (катализическое количество) и бензилбромид (34 мл, 0,28 моль). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 35 часов.

После отфильтровывания осадка и удаления ацетонитрила в вакууме остаток распределяют между диэтиловым эфиром и водой. Органическую фазу отделяют, сушат (Na₂SO₄) и упаривают в вакууме, получая сырой продукт, который очищают на колонке из силикагеля, используя гексан/этилацетат (3:1) в качестве элюента. Выход: 36 г (91%) названного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества: т. п. 105-107°C; [α]_D²¹ +124° (с 1,0; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 357 (100, M⁺).

Пример 2

(R)-7-N,N-дибензиламино-5,6,1,8-тетрагидро-1-нафтол

(R)-2-N,N-дибензиламино-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталин (43 г, 0,12 моль) растворяют в диэтиловом эфире (800 мл) и по каплям добавляют избыток эфирного раствора HCl. Осадок отфильтровывают и сушат в вакууме, получая белое твердое вещество. Этот сырой продукт (42 г, 0,11 моль) растворяют в безводном метиленхлориде (1 л) и охлаждают до -60°C. К этому раствору добавляют по каплям трибромид бора (16 мл, 0,15 моль), растворенного в безводном метиленхлориде (100 мл). Температуру реакционного раствора доводят до -5 °C и поддерживают в течение ночи. К этому раствору, охлажденному льдом, по каплям добавляют 2 М водный раствор гидроксида аммония и смесь экстрагируют дважды ментиленхлоридом. Объединенные органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая неочищенный остаток. Хроматография на силикагеле (элюент: метиленхлорид) дает 34 г (выход 93%) названного в заголовке соединения в виде густого прозрачного масла: [α]_D²¹+118° (с 1,5; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 343 (53, M⁺).

Пример 3

(R)-2-(7-N,N-дибензиламино-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтилокси)-2-метилпропанамид

(R)-2-N,N-дибензиламино-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтол (10 г, 29 ммоль) перемешивают в безводном диоксане (150 мл) с гидридом натрия (80% в масле, 0,96 г, 32 ммоль) в течение 1 часа. Добавляют 2-бром-2-метилпропанамид (4,8 г, 29 ммоль; описанный в: Coutts, I.G. C.; Southcott, M.R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 767-770) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 2,5 часов. После охлаждения осажденный бромид натрия

отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме и остаток распределяют между водой и метиленхлоридом. Органическую фазу отделяют, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают, получая сырой продукт, который очищают на колонке силикагеля, используя метиленхлорид в качестве элюента. Выход: 9,6 г (76%) названного в заголовке соединения в виде белых кристаллов: т.п.

²¹ 125-126°C; [α]_D²¹+98° (с 1,1; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 428 (13, M⁺).

Пример 4

(R)-N-(7-N,N-дибензиламино-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтилокси)-2-метилпропанамида

К раствору (R)-2-(7-N,N-дибензиламино-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтилокси)-2-метилпропанамида (9,1 г, 21 ммоль) в безводном

1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(H)-пиrimидоне (10 мл) и сухом N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляют гидрид натрия (80% в масле, 1,4 г, 47 ммоль) и реакционный

раствор нагревают при 130°C в течение 8 часов. Раствор выливают в смесь льда и воды и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и выпаривают в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ/этанол насыщенный NH₃; 100:0,5) получают 7,6 г (выход 84%) названного в заголовке соединения в виде

белых кристаллов: т.п. 134-135°C; [α]_D²¹+130° (с 1,1; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 428 (1, M⁺).

Пример 5

(R)-2-N,N-дибензиламино-8-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталин

(R)-N-(7-N,N-дибензиламино-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтилокси)-2-метилпропионамида (7,4 г, 17 ммоль) растворяют в смеси этанола (200 мл) и 20%-ного водного раствора HCl (300 мл) и нагревают при кипячении с обратным

холодильником в течение 8 часов. Этanol выпаривают в вакууме, оставшийся раствор промывают дважды диэтиловым эфиром и охлаждают на ледяной бане. После подщелачивания 45%-ного водным раствором гидроксида натрия смесь экстрагируют метиленхлоридом. Объединенную

органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента дает 3,8 г (выход 76%) названного в заголовке

соединения в виде светло-коричневого масла:

$[\alpha]_D^{21} +124^\circ$ (с 0,9; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 342 (92, M⁺).

Пример 6
(R)-1-(7-N,

N-дibenзиламино-5,6,7,8-тетрагиаро-1-нафтил)-4-N-метилпиперазин-2,6-дион

1,1'-карбонилдиimidазол (6,0 г, 37 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии метилиминодиуксусной кислоты (2,7 г, 18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (250 мл). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Добавляют (R)-2-N,N-дibenзиламино-8-амино-1,2,3,4-тетрагидронафталин (5,7 г, 17 ммоль) и перемешивание при кипячении с обратным холодильником продолжают в течение 17 часов. Вносят дополнительное количество 1,1'-карбонилдиimidазола (2,9 г, 18 ммоль) и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение еще 17 часов. Растворитель выпаривают в вакууме и сырой продукт очищают на колонке силикагеля с использованием хлороформа/этанола, насыщенных NH₃ (100:0,5) в качестве элюента. Выход: 6,6 г (87%) названного в заголовке соединения в виде масла:

$[\alpha]_D^{21} +90^\circ$ (с 0,52; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 453 (8, M⁺).

Пример 7
(R)-2-N,

N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин

(R)-1-(7-N,

N-дibenзиламино-5,6,1,8-тетрагидро-1-нафтил)-4-метилпиперазин-2,6-дион (1,4 г, 31 ммоль) добавляют к суспензии алюмогидрида лития (0,57 г, 15 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (70 мл). Реакционную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 7 часов. Реакцию гасят добавлением воды (0,60 мл), 15%-ного водного раствора гидроксида натрия (0,60 мл) и снова водой (1,8 мл). Смесь фильтруют, сушат (Na₂SO₄) и упаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием хлороформа/этанола, насыщенных NH₃, (100:2) в качестве элюента дает 1,0 г (выход 79%) названного в заголовке соединения в виде густого

масла: $[\alpha]_D^{21} +53^\circ$ (с 0,5; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 425 (2, M⁺).

Пример 8
(R)-5-бром-2-N,

N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин

К раствору

(R)-2-N,N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталина (2,8 г, 6,5 ммоль) и ацетата натрия (6,8 г, 83 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляют бром (370 мл, 7,2 ммоль) одной порцией и реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут. Растворитель выпаривают в вакууме, оставшееся твердое вещество распределяют между водой и метиленхлоридом и охлаждают на ледяной бане. Водную фазу подщелачивают 2M

водным раствором гидроксида натрия и фазы разделяют. Органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и выпаривают в вакууме, получая сырой продукт, который очищают на колонке силикагеля с использованием хлороформа/этанола, насыщенных NH₃ (100: 2) в качестве элюента. Выход: 2 г (61%) густого коричневого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 503 и 505 (0,6 M⁺).

Пример 9

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин

К раствору (R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталина (2,1 г, 4,7 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) добавляют 47%-ный водный раствор

бромистоводородной кислоты (20 мл) и реакционный раствор нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 7 часов. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в воде (75 мл) и охлаждают на ледяной бане. Раствор

подщелачивают 2M водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют метиленхлоридом. Фазы разделяют и органическую фазу сушат (Na₂SO₄),

фильтруют и упаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием хлороформа/метанола/концентрированного

гидроксида аммония (95: 5: 0,5) в качестве элюента дает 1,8 г (выход 89%) названного в заголовке соединения в виде густого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 441 (7 M⁺).

Пример 10

(R)-2-амино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин

К раствору (R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталина (0,70 г, 1,6 ммоль) и формата аммония (2,4 г, 38 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют палладий (10%) на активированном угле.

Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов и затем палладий отфильтровывают. Растворитель

выпаривают в вакууме, остаток распределяют между диэтиловым эфиром и 2M гидроксидом аммония. Органическую фазу отделяют, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток промывают водой и диэтиловым эфиром и затем сушат в вакууме.

Выход: 200 мг (44%) серых кристаллов: т.п. 238-239°C; $[\alpha]_D^{21} +43^\circ$ (с=0,5; хлороформ);

ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 261 (65 M⁺).

Пример 11

(R)-N-[5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетра-гидро-2-нафтил]-4-бутоксилен замид

К охлажденному льдом раствору (R)-2-амино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталина (100 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламина (79 мкл, 0,57 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляют по каплям

4-бутоксилензоилхлорид в N,N-диметилформамиде (5 мл). После добавления реакционную смесь

перемешивают при температуре окружающей

среды в течение 15 минут. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток очищают на колонке силикагеля, используя в качестве элюента

хлороформ/метанол/концентрированный гидроксид аммония (95:5:0,5). Выход: 73 мг (44%) аморфного твердого вещества: т. п. 125 °C (с разложением); $[\alpha]_D^{21}$ -20° (c=0,25; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 437 (16 M⁺).

Пример 12

(R)-2-N,N-дibenзиламино-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинил (R)-2-N,

N-дibenзиламино-8-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталинил (9,8 г, 39 ммоль) и бис-(2-хлорэтил)амина гидрохлорид (5,5 г, 32 ммоль) растворяют в н-бутаноле (80 мл). Реакционную смесь перемешивают при 100 °C и через 65 часов фильтруют, растворитель выпаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента

хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (95: 5: 0,5) дает 6,0 г (выход: 51%) названного в заголовке соединения в виде густого масла:

$[\alpha]_D^{21}$ +72° (c= 1,0 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 411 (2 M⁺).

Пример 13

(R)-2-амино-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинил

К раствору (R)-2-N, N-дibenзиламино-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинила (5,5 г, 13 ммоль) в метаноле (400 мл) добавляют формиат аммония (20 г, 0,32 моль) и палладий (10%) на активированном угле. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и затем палладий отфильтровывают. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток распределяют между метиленхлоридом и 2M раствором гидроксида аммония. Органическую фазу отделяют, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают в вакууме, получая сырой продукт, который очищают на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (80:20:2,5). Выход: 2,4 г (76%) названного в заголовке соединения в виде масла: $[\alpha]_D^{21}$ +9,9° (c=1,0 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 231 (24 M⁺).

Пример 14

(R)-2-амино-5-бром-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинил

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинила, следуя общему способу из примера 8. Очистка на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента метиленхлорида/этанола/концентрированного гидроксида аммония (80:20:2) дает 0,8 г (67%) густого светло-коричневого масла:

$[\alpha]_D^{21}$ -6,2° (c=1,0 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 309 и 311 (3,5 M⁺).

Пример 15

Трет-бутил

(R)-4-(7-амино-4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтил)пиперазин-1-карбоксилат

К охлажденному на льду раствору (R)-2-амино-5-бром-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинила (0,8 г, 2,6 ммоль) и триэтиламина (0,53 мл, 3,9 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,56 г, 2,6 ммоль), растворенный в метиленхлориде (10 мл). После добавления реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют воду (10 мл) и смесь охлаждают на бане со льдом. Водную фазу подщелачивают 2M водным раствором гидроксида натрия и фазы разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают в вакууме, получая сырой продукт, который очищают на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (95: 5: 0,5). Выход:

0,41 г (38%) густого бесцветного масла:

$[\alpha]_D^{21}$ +13° (c=1 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 409 и 411 (75, M⁺).

Пример 16

(R)-N-[5-бром-8-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид

4-морфолинобензойную кислоту (0,50 г, 2,4 ммоль; описанную у Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. Zh. Org. Khim. 1978, 14(10), 2060-2064) растворяют в тионилхлориде (10 мл). Через 2 минуты тионидхлорид выпаривают в вакууме, остаток обрабатывают толуолом и растворитель снова выпаривают в вакууме. Неочищенный хлорангидрид кислоты (81 мг, 0,36 ммоль) растворяют в метиленхлориде (10 мл) и добавляют по каплям к раствору трет-бутил (R)-4-(7-амино-4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,34 ммоль) и триэтиламина (71 мкл, 0,51 ммоль) в метиленхлориде (10 мл). После добавления реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 минут, затем промывают разбавленным водным раствором гидрокарбоната натрия и фазы разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают в вакууме, остаток очищают на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола, насыщенных NH_3 (100:2). Выход: 160 мг (79%) густого

бесцветного масла: $[\alpha]_D^{21}$ -11° (c=1, хлороформ); TSP MC m/z (относительная интенсивность) 599 и 601 (35M⁺+1).

Пример 17

(R)-N-[5-бром-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид

К охлажденному льду раствору (R)-N-[5-бром-8-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида (150 мг, 0,26 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавляют трифтормукусную кислоту (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Растворитель выпаривают в вакууме, остаток растворяют в воде (20 мл),

подщелачивают 2М водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют метиленхлоридом. Фазы разделяют, органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток очищают на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (90: 10: 1). Выход: 94 мг (72%) белых кристаллов: т.п. 228-229°C; $[\alpha]_D^{24} -6^\circ$ (c=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 498 и 500 (1,5 M $^+$).

Пример 18

(R)-2-амино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин
К раствору
(R)-2-N,N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (4,0 г, 9,4 ммоль) в метаноле (250 мл) добавляют формиат аммония (14 г, 56 ммоль) и палладий (10%) на активированном угле (1,4 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, затем палладий отфильтровывают. Растворитель выпаривают в вакууме, остаток распределяют между метиленхлоридом и 2М раствором гидроксида аммония. Органическую фазу отделяют, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и выпаривают в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищают на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (90:9: 0,5). Выход: 1,9 мг (83%) масла: $[\alpha]_D^{21} -2,7^\circ$ (c=1,0 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 245 (5, M $^+$).

Пример 19

(R)-2-амино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин
Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, используя общий способ из примера 8. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола/концентрированного гидроксида аммония (80:20:2) дает 630 мг (выход 89%) густого бесцветного масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 323 и 325 (20, M $^+$).

Пример 20

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид
Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, используя общий способ из примера 16. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (95:5:1) дает 100 мг (выход 62%) белых кристаллов: т.п. 245-246 ° С $C[\alpha]_D^{21} -23^\circ$ (c=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 512 и 514 (1, M $^+$).

Пример 21

(R)-2-амино-8-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталина гидрохлорид

(R)-2-амино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрон афталина гидрохлорид (5,0 г, 23 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (300 мл) в атмосфере азота. Добавляют ацетат натрия (5,5 г, 70 ммоль), затем одной порцией добавляют бром (3,5 г, 23 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 минут при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, остаток распределяют между этилацетатом и NaOH (2M). Слои разделяют, водную фазу дважды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют и сушат (Na_2SO_4). Растворитель удаляют в вакууме, получая остаток в виде коричневого масла. Соль HCl осаждают из диэтилового эфира/метиленхлорида добавлением HCl в диэтиловый эфир (3M). Выход: 7,7 г (94%). Перекристаллизация из метанола дает названое в заголовке соединение в виде игольчатых кристаллов: т.п. 264-265°C; $[\alpha]_D^{21} +54^\circ$ (c=1, MeOH); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 257 (30 M $^+$, ^{81}Br), 255 (31, M $^+$, ^{79}Br).

Пример 22

(R)-8-бром-2-N,N-дibenзиламино-5-метокс и-1,2,3,4-тетрагидрофталин

(R)-2-амино-8-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталина гидрохлорид (4,5 г, 17,5 ммоль), бензилбромид (6,6 г, 38 ммоль), карбонат калия (9,7 г, 70 ммоль) и йодид калия (100 мг, каталитическое количество) перемешивают с ацетонитрилом (250 мл) в атмосфере азота и кипятят с обратным холодильником в течение 18 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом и аммиаком (2M). Слои разделяют, органический слой сушат (MgSO_4). Растворитель удаляют в вакууме, получая остаток, который очишают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента гексан/метиленхлорид 8:2. Названое в заголовке соединение получают в виде масла. Выход 7,5 г (98%): $[\alpha]_D^{21} +87^\circ$ (c=1, MeOH); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 437 (12 M $^+$, ^{81}Br), 435 (13, M $^+$, ^{79}Br).

Пример 23

(R)-2-N,N-дibenзиламино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин

К раствору (R)-8-бром-2-N,N-дibenзиламино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталина (19 г, 44 ммоль) в сухом толуоле (500 мл) в атмосфере аргона добавляют N-метилпиперазин (5,9 мл, 53 ммоль), три(дibenзилиденациетон)дипалладий(0) (0,41 г, 0,44 ммоль), (R)-BINAP (0,82 г, 1,3 ммоль) и трет-бутиксид натрия (0,40 мг, 4,2 ммоль). Темный раствор перемешивают при 85°C в течение 23 часов и затем охлаждают, фильтруют и выпаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола, насыщенных NH₃ (100:2) дает 19 г (97%) густого бесцветного масла: $[\alpha]_D^{21} +72^\circ$ (c=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 455 (15, M $^+$).

Пример 24

(R)-2-амино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталини
Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-N,N-дibenзиламино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталини а, следуя общему способу из примера 10. Выход: 5,3 г (82%) густого бесцветного масла: $[\alpha]_D^{21} +20^\circ$ (с=1,1 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 275 (53, M⁺).

Пример 25

(R)-N-[5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-морфолинобензамид

К раствору 4-морфолинобензойной кислоты (0,92 г, 4,5 ммоль; описанную в: Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Deguitiene, A. Zh. Org. Khim. 1978, 14(10), 2060-2064) в безводном N,N-диметилформамиде (75 мл) добавляют 1,1'-карбонил-диimidазол (0,76 г, 4,8 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 75°C. Когда выделение диоксида углерода заканчивается (через 45 минут), реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют раствор (R)-2-амино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (1,2 г, 4,2 ммоль) растворенный в безводном N,N-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 48 часов, растворитель выпаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (180:5:0,5) с последующей перекристаллизацией из этилацетата и нескольких капель метанола дает 1,0 г (53%) белых кристаллов: т.п. 237-238°C $[\alpha]_D^{21} -40^\circ$ (с=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 464 (5, M⁺).

Пример 26

(R)-N-[5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-цианобензамид

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, следуя общему способу получения из примера 11. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (95: 5: 0,5) дает 71 мг (выход 45%) светло-коричневых кристаллов: т.п. 144°C (агломерат); $[\alpha]_D^{21} +15^\circ$ (с= 0,25, метанол); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 390 (12, M⁺).

Пример 27

(R)-N-[5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-морфолинокарбонилбензамид

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, следуя общему способу получения из примера 16. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного

гидроксида аммония (96:4:0,3) после перекристаллизации из этилацетата/диэтилового эфира дает 93 мг (выход 52%) белых кристаллов: т.п. 209-210°C $[\alpha]_D^{21} -18^\circ$ (с=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 492 (36, M⁺).

Пример 28

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинокарбонилбензамид

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, следуя общему способу получения из примера 16. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/концентрированного гидроксида аммония (96: 4: 0,3) после перекристаллизации из

этилацетата/диэтилового эфира дает 110 мг (выход 64%) белых кристаллов: т.п. 228-230°C $[\alpha]_D^{21} -10^\circ$ (с=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 540 и 542 (32, M⁺).

Пример 29

Метил

5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталини-2-карбоксилат

Метил

5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-карбоксилат (1,1 г, 5 ммоль; описанный в: Johnson, D. W.; Manger, L.N. Aust. J. Chem. 1974, 8, 1277-1286) растворяют в уксусной кислоте (20 мл), обрабатывают 70%-ной азотной кислотой (0,4 мл) при 0°C в течение 1 часа и смесь выливают в ледяную воду и диэтиловый эфир. Органическую фазу отделяют, выпаривают в вакууме и остаток растирают с дизопропиленовым эфирем, получая 0,27 г (20%) названного в заголовке соединения в виде кристаллов: т.п.

100-104°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 265 (35, M⁺).

Пример 30

5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-карбоновая кислота

Смесь метил

5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталини-2-карбоксилата (1,9 г, 7,1 ммоль) в метаноле (20 мл) и 2M NaOH (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток помещают в этилацетат и подкисляют. Органическую фазу отделяют, сушат и выпаривают в вакууме, получая 1,7 г (выход 95%) кристаллов: т.п. (после перекристаллизации в дизопропиленовом эфире/этаноле) 189-190°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 251 (30, M⁺).

Пример 31

M-(4-морфолинофенил)-5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбоксамид

Смесь

5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталини-2-карбоновой кислоты (1,3 г, 5 ммоль), толуола (20 мл) и тионилхлорида (1,8 мл, 25 ммоль) нагревают при 80°C в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме и остаток, растворенный в метиленхлориде (10 мл), добавляют к раствору

4-морфолиноанилина (890 мг, 5 ммоль) и триэтиламина (1,0 г, 10 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 часов, добавляют воду и осадок фильтруют, получая 1,9 г (90%) названного в заголовке продукта в виде кристаллов; т.п. 251-253°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 411 (100, M⁺).

Пример 32

N-(4-морфолинофенил)-8-амино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид

Раствор

N-(4-морфолинофенил)-5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамида (2,05 г, 5 ммоль) и дитионита натрия (3,5 г, 20 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) и воде (2 мл) нагревают при 90° в течение 7 часов. После охлаждения реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом, фазы разделяют, органическую фазу промывают дважды водой и выпаривают в вакууме. Остаток растирают с дизопропиловым эфиром/этилацетатом, получая 1,4 г (выход 72%) названного в заголовке продукта в виде кристаллов: т.п. 219-222°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 381 (70, M⁺).

Пример 33

N-(4-морфолинофенил)-8-(4-метилпиперазинил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид

Раствор

N-(4-морфолинофенил)-8-амино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамида (1,4 г, 3,5 ммоль), бис-(2-хлорэтил)-метиламина гидрохлорида (960 мг, 5 ммоль) и гидрокарбоната натрия (420 мг, 5 ммоль) в n-бутианоле (30 мл) нагревают при 90° в течение 5 часов. После охлаждения добавляют 2M гидроксид аммония (30 мл) и смесь нагревают при 50°C в течение 1 часа. Фазы разделяют, выпаривают в вакууме и очищают с помощью фланш-хроматографии на силикагеле с хлороформом/этанолом/конц. гидроксидом аммония 90/10/0,3 в качестве элюента. Выход: 320 мг (20%) названного в заголовке соединения: т. п. 230-232°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 464 (75, M⁺).

Пример 34

N-(4-морфолинокарбонилфенил)-5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид

Смесь

5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4 ммоль), толуола (20 мл), N,N-диметилформамида (10 капель) и тионилхлорида {1,5 мл, 20 ммоль} нагревают при 60°C в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме и остаток, растворенный в метиленхлориде (20 мл), добавляют к раствору 4-аминобензоилморфолина (820 мг, 4 ммоль, описанный в: Devlin J.P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 830-841) и триэтиламина (800 мг, 8 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) при 5°C. После перемешивания при 20°C в течение 2 часов добавляют воду, органическую фазу отделяют, сушат, растворитель удаляют в вакууме. Маслянистый остаток кристаллизуют из дизопропилового эфира/этилацетата,

получая 1,2 г (выход 73%) названного в заголовке соединения в виде кристаллов: т.п. 186-189°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 439 (20, M⁺).

Пример 35

N-(морфолинокарбонилфенил)-8-амино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид

Раствор

N-(4-морфолинокарбонилфенил)-5-метокси-8-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамида (1,3 г, 2,8 ммоль) и дитионита натрия (2,0 г, 11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) и воде (2,5 мл) нагревают при 85° в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом, фазы разделяют и органическую фазу промывают дважды водой и выпаривают в вакууме. Органическую фазу сушат и упаривают. Остаток обрабатывают дизопропиловым эфиром, получая 310 мг (выход 30%) названного в заголовке соединения в виде кристаллов: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 409 (100, M⁺).

Пример 36

N-(морфолинокарбонилфенил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид

Раствор

N-(морфолинокарбонилфенил)-8-амино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамида (280 мг, 0,69 ммоль), бис(2-хлорэтил)метиламина гидрохлорида (190 мг, 1,0 ммоль) и гидрокарбоната натрия (84 мг, 1,0 ммоль) в n-бутианоле (20 мл) нагревают при 90° в течение 5 часов. После охлаждения добавляют 2M гидроксид аммония (10 мл) и смесь нагревают при 50°C в течение 1 часа. Органическую фазу выпаривают в вакууме, остаток очишают с помощью фланш-хроматографии на колонке силикагеля, используя в качестве элюента хлороформ/этанол/гидроксид аммония (90:10:0,5), получая 60 мГ (18%) названного в заголовке соединения: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 492 (50, M⁺).

Пример 37

(R)-2-амино-5-метокси-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид

(R)-8-бром-2-N,N-дибензиламино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-карбоксамид (6,8 г, 16 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждают до -78°C и по каплям добавляют n-бутиллитий (11,7 мл, 1,6 M, 19 ммоль) в течение 3 минут. Смесь перемешивают в течение 5 минут и N-метил-4-пиперидон (5,4 г, 48 ммоль) добавляют в течение 3 минут. Убирают охлаждающую баню, дают температуре подняться до 0 °C, а затем реакцию гасят добавлением воды. Слои разделяют, органический слой сушат ($MgSO_4$). Растворитель удаляют в вакууме, получая остаток, который очишают кристаллизацией (этилацетат/гексан). Выход 5,8 г (77%): ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 470 (2, M⁺). Кристаллы (4,6 г, 9,8 ммоль) растворяют в толуоле, добавляют пара-толуолсульфоновую кислоту (2,8 г, 15 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным

R
U
2
1
9
4
6
9
6
C
2

холодильником в течение 8 часов под азотом с азеотропной отгонкой воды в насадку Дина-Старка. Охлажденную реакционную смесь промывают 2M водным раствором гидроксида натрия, фазы разделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают в вакууме, получая густое масло: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 452 (1, M^+). Масло (0,6 г, 1,3 ммоль) растворяют в растворе метанола (30 мл) и воды (15 мл) и добавляют формиат аммония (1,7 г, 26 ммоль) и палладий (0,3 г: 10% на активированном угле). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 45 минут, палладий отфильтровывает.

Растворитель выпаривают в вакууме, остаток распределяют между этилацетатом и 2M раствором гидроксида аммония. Органическую фазу отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают в вакууме, получая 300 мг (выход 95%) названного в заголовке соединения.

Пример 38

(R)-N-[5-метокси-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-5-метокси-8-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталина, следуя общему способу получения из примера 16. Очистка на колонке силикагеля, используя в качестве элюента метиленхлорид/этанол/концентрированный гидроксид аммония (10:1:0,5) дает 135 мг (выход 53%) кристаллов: т.п. 237-242°C (с разложением); $[\alpha]D^{21} -2^\circ$ ($c=0,5$, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 463 (15, M^+).

Пример 39

Хроматографическое получение

энантиомеров

N-(4-морфолинофенил)-8-(4-метилпиперазинил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамида

N-(4-морфолинофенил)-8-(4-метилпиперазинил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамид (5 мг) растворяют в 4 мл элюента, состоящего из ацетонитрила и фосфатного буфера с pH 3,0, $\mu=0,1$ (62,5:37,5 объем/объем). Этот раствор очищают на колонке Nucleosil 7 C₁₈ (25•250 мм) с вышеприведенной подвижной фазой для удаления последних элюирующихся загрязнений. Собранные фракции основного компонента концентрируют при пониженном давлении при 35-39°C. Остаток растворяют в 30 мл элюента, состоящего из 10 mM ацетата аммония, диэтиламина и уксусной кислоты (4000+2+2, объем/объем/объем, pH 5,26), и хиральное полупрепартивное получение энантиомеров

N-(4-морфолинофенил)-8-(4-метилпиперазинил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамида выделяют на полупрепартивной колонке Chiral AGP (10•150 мм), используя предколонку, заполненную той же стационарной фазой. Используется скорость протекания 2,0 мл/мин и данные регистрируются при 260 нм. Фракции обоих энантиомеров собирают раздельно и концентрируют до объема около 5 мл при пониженном давлении при 35-39°C. pH

концентрированных фракций доводят до 10-11 с помощью 5M NaOH и экстрагируют хлороформом. Две органические фазы промывают водой и сушат безводным сульфатом магния. После фильтрации через стекловату органические фильтраты упаривают в вакууме, получая два энантиомера в виде двух желтоватых твердых веществ.

Пример 40

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-(1-гидроксиэтил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин

Н

(R)-5-бром-2-N,

N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин (1,4 г, 2,8 ммоль) растворяют в свежеперегнанном тетрагидрофуране (100 мл), промывают током аргона и охлаждают до -78°C. К раствору добавляют трет-бутиллитий (2,6 мл, 1,4 M в пентане, 3,7 ммоль) и красноватый раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляют ацетальдегид (320 мкл, 5,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 минут, при 0°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакцию гасят водой и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток распределяют между диэтиловым эфиром (100 мл) и 2M NH₃ (20 мл) и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушат ($MgSO_4$). Растворитель выпаривают, получая 2,0 г сырого продукта. Очищение на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента хлороформ/метанол/конц. NH₃ (95:5:0,5), дает 910 мг (выход 68%) названного в заголовке соединения в виде желтоватой пены; ESI m/z (относительная интенсивность) 470 (100, M^+).

Пример 41

(R)-2-амино-5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-(1-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин (1,6 г, 3,4 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (80 мл) и перемешивают при 100°C в течение 2 часов.

Растворитель выпаривают в вакууме и остаток растворяют в метаноле (150 мл). Добавляют палладий (10%) на активированном угле (600 мг) и раствор промывают потоком азота. К раствору добавляют формиат аммония (1,7 г, 28 ммоль) и реакционную смесь перемешивают

при 65°C в течение 2 часов. Катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают в вакууме, получая 1,3 г сырого продукта. Остаток распределяют между метиленхлоридом (120 мл) и 2M NH₃ (30 мл). Органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушат ($MgSO_4$). Растворитель выпаривают в вакууме, получая 740 мг (выход 79%) названного в заголовке соединения в виде белого полукристаллического твердого вещества: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 273 (24, M^+).

Пример 42

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

RU 2194696 C2

-4-морфолинобензамид

4-морфолинобензойную кислоту (64 мг, 0,31 ммоль) растворяют в сухом N, N-диметилформамиде (1 мл), добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (52 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 1 часа и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют раствор (R)-2-амино-5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов (80 мг, 0,29 ммоль) в сухом N, N-диметилформамиде (3 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. Растворитель выпаривают, остаток сушат в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ на силикагеле, используя в качестве элюента хлороформ/метанол/конц. NH₃ (95:5:0,5), получая 85 мг (выход 59%) названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т. п. 234°C (разлож.); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 462 (27, M⁺); [α]_D²¹ -48° (c=0,09, хлороформ).

Пример 43

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-морфолинокарбонил)бензамид

4-морфолинокарбонилбензойную кислоту (180 мг, 0,77 ммоль; описанную в: J. Med. Chem. 1994, 37(26), 4538-4554) и 1,1'-карбонилдиimidазол (130 мг, 0,80 ммоль) растворяют в сухом N,N-диметилформамиде и перемешивают при 75°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляют раствор (R)-2-амино-5-этил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов (200 мг, 0,73 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде, реакционную смесь перемешивают в течение 60 часов. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток распределяют между метиленхлоридом (60 мл) и 2M NH₃ (5 мл). Органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушат (Na₂SO₄). Выпаривание растворителя в вакууме дает 360 мг сырого продукта. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента хлороформ/метанол/конц. NH₃ (95:5:0,5) дает 240 мг (выход 65%) названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.п. 213-214°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 490 (27, M⁺); [α]_D²⁴ -28° (c=0,15, хлороформ).

Пример 44

(R)-2-N,N-дibenзиламино-5-дифторметокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов

К раствору

(R)-2-N,N-дibenзиламино-5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов (1 г, 2,3 ммоль) в 2-пропаноле (75 мл) добавляют гидроксид натрия (2,8 г, 69 ммоль) при перемешивании пока большая часть не растворится (1,5 часа), реакционную смесь нагревают до 65°C. Хлордифторметан пропускают через реакционный раствор при энергичном перемешивании в течение 6 минут, реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют, растворитель выпаривают в

вакууме и остаток распределяют между диэтиловым эфиром и водой. Фазы разделяют, органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформ/этанол, насыщенные NH₃ (100:1) дает 230 мг (выход 21%) густого бесцветного масла: [α]_D²¹+119° (c= 0,5, хлороформ). ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 491 (1, M⁺);

Пример 45

(R)-2-амино-5-дифторметокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-N,N-дibenзиламино-5-дифторметокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, следуя общему способу получения из примера 10. Выход 67 мг (42%) густого бесцветного масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 311 (28, M⁺).

Пример 46

(R)-N-[5-дифторметокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

Названное в заголовке соединение получают из (R)-2-амино-5-дифторметокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина, следуя общему способу получения из примера 25. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформ/этанол с NH₃ (100:3) дает 26 мг (выход 24%) белых кристаллов: т.п.

222-223 °C; [α]_D²¹-51° (c=1, хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 500 (0,9, M⁺);

Пример 47

(R)-2-N-[8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-трифторметилбензамида

К охлажденному льдом раствору (R)-2-амино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинов (110 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (91 мкл, 0,66 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавляют по каплям 4-(трифторметил)бензоилхлорид (96 мг, 0,46 ммоль) в метиленхлориде (5 мл). После добавления реакционный раствор оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 15 минут и затем промывают разбавленным водным раствором гидрокарбоната натрия. Фазы разделяют, органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают в вакууме, получая сырой продукт, который очищают на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола, насыщенных NH₃ (100:2). Выход: 150 мг (81%) названного в заголовке соединения в виде

белых кристаллов: т.п. 203-204°C; [α]_D²¹-20° (c=1,0 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 417 (10, M⁺);

Пример 48

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-трифторметилбензамида

(R)-N-[8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-трифторметилбензамида

д (80 мг, 0,19 ммоль) и ацетат натрия (200 мг) растворяют в уксусной кислоте (3 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют по каплям бром (34 мг, 0,21 ммоль), смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Добавляют 2M раствор гидроксида натрия (100 мл), смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2,50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента метиленхлорида/этанола, насыщенных NH_3 (94: 6), дает 80 мг (выход 85%) названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.п. 229-230 °C; $[\alpha]_D^{21}$ -5,4° (с=1,0 хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 495 и 497 (3, M^+);

Пример 49

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-метоксиметил-8-(4-метил пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин (R)-5-бром-2-N,
N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин (400 мг, 0,79 ммоль) растворяют в свежеперегнанном тетрагидрофуране (40 мл), промывают струей аргона и охлаждают до -78°C. К раствору добавляют трет-бутиллитий (740 мкл, 1,4 М в пентане, 1,0 ммоль). Красноватый раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляют бромметилметиловый эфир (65 мкл, 0,79 ммоль), реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа, при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакцию гасят водой, растворитель выпаривают. Остаток распределяют между диэтиловым эфиrom (70 мл) и 2M NH_3 (15 мл), водный слой экстрагируют диэтиловым эфиrom (20 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (15 мл) и сушат (MgSO_4). Растворитель выпаривают, получая 330 мг сырого продукта. Очистка на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/конц. NH_3 (250: 5: 0,5) и (180:5:0,5) дает 160 мг (выход 43%) названного в заголовке соединения в виде желтоватого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 469 (4, M^+); $[\alpha]_D^{21}$ +33° (с=0,13 хлороформ);

Пример 50

(R)-2-амино-5-метоксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин (R)-2-N,
N-дibenзиламино-5-метоксиметил-8-(4-метил пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин (160 мг, 0,34 ммоль) растворяют в метаноле и раствор промывают потоком азота. Добавляют палладий (10%) на активированном угле (80 мг) и формиат амония (170 мг, 2,7 ммоль). Реакционный раствор перемешивают при 65°C в течение 2 часов. Катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают в вакууме, получая 97 мг сырого продукта. Очистка с помощью препаративной ТСХ с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола,

насыщенных амиаком (8: 1), дает 72 мг (выход 73%) названного в заголовке соединения в виде полутвердого вещества: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 289 (40, M^+); $[\alpha]_D^{10}$ -10° (с=0,06 хлороформ);

Пример 51

(R)-N-[5-метоксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид

4-морфолинобензойную кислоту (54 мг, 0,26 ммоль) растворяют в сухом N, N-диметилформамиде (1 мл) и добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол. Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 1,5 часов и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют раствор

(R)-2-амино-5-метоксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (72 мг, 0,25 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов.

Растворитель выпаривают, получая 160 мг сырого продукта. Очистка с помощью препаративной ТСХ с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола/конц. NH_3 (95:5:0,5) дает 95 мг (выход 80%) названного в заголовке соединения в виде твердого вещества: т.п. 200°C (разлож.); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 478 (7, M^+); $[\alpha]_D^{21}$ -46° (с=0,12 хлороформ);

Пример 52

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-гидроксиметил-8-(4-метил пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталин (R)-5-бром-2-N,N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,

2,3,4-тетрагидрофталин (800 мг, 1,6 ммоль) растворяют в свежеперегнанном тетрагидрофуране (80 мл), промывают потоком аргона и охлаждают до -78°C. К раствору добавляют трет-

бутиллитий (1,5 мл, 1,4 М в пентане, 2,1 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляют метилхлорформиат (250 мкл, 3,2 ммоль), реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 50 минут

и при 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасят водой, растворитель выпаривают в вакууме. Остаток распределяют между диэтиловым эфиrom (90 мл) и 2 M NH_3 (15 мл). Органический слой промывают насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушат (MgSO_4). Растворитель выпаривают в вакууме, получая 770 мг сырого продукта.

Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента хлороформа/этанола/конц. NH_3 (250: 5: 0,5) дает 610 мг (R)-5-карбоксиметил-2-N,N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (содержащего 13% соответствующего 5-водородного аналога) в виде желтоватого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 483 (1, M^+). Метиловый сложный эфир (610 мг, 1,1 ммоль) растворяют в свежеперегнанном тетрагидрофуране (35 мл), добавляют алюмогидрид лития (120 мг,

R
U
2
1
9
4
6
9
6
C
2

3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 2 часов с последующим охлаждением до комнатной температуры. Реакцию гасят водой (120 мкл), 15% NaOH (120 мкл) и водой (240 мкл) с последующим перемешиванием взвеси при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Осадок отфильтровывают, растворитель выпаривают в вакууме, получая 730 мг сырого продукта. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/конц. NH₃ (95; 5:0,5) дает 360 мг (выход 50%) названного в заголовке соединения в виде белой пены: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 455 (1, M⁺); [α]_D²¹ +44° (c=0,12, хлороформ).

Пример 53

(R)-2-амино-5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталил (R)-2-N, N-дibenзиламино-5-гидроксиметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталил (360 мг, 0,78 ммоль) растворяют в метаноле (35 мл), добавляют палладий (10%) на активированном угле (170 мг) и раствор промывают потоком азота. К раствору добавляют формиат аммония (390 мг, 6,2 ммоль), реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 13 часов. Катализатор отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме, получая 220 мг остатка. Сыре гидроксиметильное соединение растворяют в уксусной кислоте (25 мл), добавляют палладий (10%) на активированном угле (60 мг), раствор промывают потоком водорода. Реакционную смесь гидрогенизируют при комнатной температуре и при атмосферном давлении в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывают и добавляют новую порцию палладия (10%) на активированном угле (160 мг) с последующей гидрогенизацией при комнатной температуре и при атмосферном давлении в течение 24 часов. Катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток распределяют между диэтиловым эфиром (70 мл) и конц. NH₃ и органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушат (MgSO₄) и растворитель выпаривают в вакууме, получая 120 мг (выход 61%) названного в заголовке соединения в виде полукристаллического белого твердого вещества: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 259 (20, M⁺); [α]_D²¹ -1° (c=0,09, хлороформ).

Пример 54

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид 4-морфолинобензойную кислоту (92 мг, 0,44 ммоль) растворяют в сухом N, N-диметилформамиде (2 мл) и промывают потоком азота. К раствору добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (76 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 75 °C в течение 1,5 часов. Раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют (R)-2-амино-5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталил (110 мг, 0,42

ммоль), растворенного в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 часов. Растворитель выпаривают в вакууме, получая 290 мг сырого продукта. Очистка с помощью препаративной ТСХ на силикагеле с использованием в качестве элюента хлороформа/метанола/конц. NH₃ (95:5:0,5), дает 145 мг (выход 73%) названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.п. >231°C (разлож.); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 448 (3, M⁺); [α]_D²¹ -60° (c=0,15, хлороформ).

Пример 55

(S)-2-амино-8-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталил

Названное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом из примера 21, используя (S)-форму; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 257 (17, M⁺, ⁸¹Br), 255 (20: M⁺, ⁷⁹Br).

Пример 56

(S)-8-бром-2-N,N-дibenзиламино-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталил

Названное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом из примера 22, используя (S)-форму; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 437 (38, M⁺, ⁸¹Br), 435 (20: M⁺, ⁷⁹Br).

Пример 57

(S)-2-N,

N-дibenзиламино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталил

Названное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом из примера 23, используя (S)-форму; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 455 (10, M⁺).

Пример 58

(S)-2-амино-5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталил

Названное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом из примера 24, используя (S)-форму; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 275 (55, M⁺).

Пример 59

(S)-N-[5-метокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид

Названное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом из примера 25, используя (S)-форму: т.п. 229-232 °C; [α]_D²¹ +48° (c=1,0; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 465 (92, M⁺).

Пример 60

(R)-N-[5-гидрокси-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид

Названное в заголовке соединение синтезируют в соответствии со способом из примера 25, используя продукт из примера 10: т.п. 84-88 °C; [α]_D²¹ -46° (c= 1,0; хлороформ); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 450 (32, M⁺).

Пример 61

(R)-2-N,
N-дibenзиламино-8-(4-бензилпиперазин-1-ил)

-1,2,3,4-тетрагидрофталиин
 Раствор (R)-2-N,
 N-дibenзиламино-8-бром-1,2,3,4-тетрагидрон
 афталина (58 г, 0,14 моль), N-бензилпиперазин (31 г, 0,18 моль), R-BINAP (6,7 г, 11 ммоль), три(дibenзилиденакетон)
 дипалладий(0) (4,4 г, 4,8 ммоль) и
 трет-бутиксид натрия (19 г, 0,2 моль)
 нагревают в аргоне при 100°C в течение 17
 часов. Смесь охлаждают до температуры
 окружающей среды и фильтруют через слой
 целита. Растворитель удаляют и сырой
 остаток очищают на колонке силикагеля,
 используя в качестве элюента
 гексан/этилацетат (4:1), получая 62 г (выход
 86%) названного в заголовке соединения в
 виде светло-коричневого масла. $[\alpha]_{20}^D = +63^\circ$ (с= 1, CHCl₃); ЭИМС (70 электровольт)
 m/z (относительная интенсивность) 501 (1, M⁺).

Пример 62
 (R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-бром-8-(4-бензилпипераз
 ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталиин
 К раствору

(R)-2-N, N-дibenзиламино-8-(4-бензилпипераз
 ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (61 г,
 0,12 моль) и ацетата натрия (148 г, 1,8
 моль) в уксусной кислоте (2 л) при
 перемешивании добавляют бром (24 г, 0,15
 моль). Смесь перемешивают в течение 5
 минут при комнатной температуре, раствор
 упаривают в вакууме. Остаток распределяют
 между диэтиловым эфиром (1,5 л) и водой (1
 л). Органическую фазу собирают и
 экстрагируют водным раствором гидроксида
 натрия (5 М), промывают солевым раствором,
 сушат (Na₂SO₄), фильтруют и выпаривают
 в вакууме, получая 70 г коричневого масла.
 Масло очищают на колонке силикагеля,
 используя в качестве элюента
 гептан/этилацетат (5:1), получая 41 г (выход
 58%) названного в заголовке соединения в
 виде масла. $[\alpha]_{20}^D = +19^\circ$ (с= 1, CHCl₃); ЭИМС
 (70 электровольт) m/z (относительная
 интенсивность) 579 и 581 (0,2, M⁺).

Пример 63
 (R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-метил-8-(4-бензилпипера
 зин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталиин
 Раствор (R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-бром-8-(4-бензилпипераз
 ин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (35 г,
 59 ммоль) в безводном тетрагидрофуране
 (650 мл) в атмосфере аргона охлаждают до
 -70°C с последующим добавлением по
 каплям н-бутиллития (36 мл, 89 ммоль; 2,5 М
 в гексане) в течение 1 часа. Раствор
 перемешивают при -70°C в течение 2 часов и
 медленно добавляют йодметан (9,3 г, 65
 ммоль), растворенный в безводном
 тетрагидрофуране (25 мл). Раствор
 выдерживают при -70°C в течение 1 часа и
 затем при 0°C еще один час, а затем гасят
 добавлением 2-пропанола (8 мл). Растворители
 выпаривают и остаток
 распределяют между метиленхлоридом (700
 мл) и водой (350 мл). Органический слой
 собирают и водную фазу экстрагируют
 метиленхлоридом (200 мл). Объединенную
 органическую фазу сушат (Na₂SO₄),
 фильтруют и упаривают, получая 31 г
 коричневого масла. Масло очищают на

колонке силикагеля, используя в качестве
 элюента гептан/диэтиловый эфир (5:1),
 получая 20 г (выход 64%) названного в
 заголовке соединения в виде масла. ЭИМС
 (70 электровольт) m/z (относительная
 интенсивность) 515 (2, M⁺).

Пример 64

(R)-2-амино-5-метил-8-(пиперазин-1-ил)-1,
 2,3,4-тетрагидрофталиин
 Смесь (R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-метил-8-(4-бензилпипера
 зин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталина (20 г,
 38 ммоль), формиата аммония (57 г, 0,98
 моль) и 10% палладия на активированном
 угле (5,6 г) кипятят с обратным
 холодильником в метаноле (2 л) в течение 3
 часов. Смесь охлаждают до комнатной
 температуры и фильтруют через слой целита.
 Раствор выпаривают в вакууме, остаток
 распределяют между метиленхлоридом (750
 мл) и водным раствором амиака (2M, 250
 мл). Органическую фазу собирают, водную
 фазу повторно экстрагируют
 метиленхлоридом (250 мл). Объединенные
 органические фазы сушат (Na₂SO₄),
 фильтруют и выпаривают в вакууме, получая
 8,8 г (выход 95%) названного в заголовке
 соединения в виде масла. Масло растирают с
 диэтиловым эфиrom, получая

светло-коричневые кристаллы: т.п.
 204-205 °C; ЭИМС (70 электровольт) m/z
 (относительная интенсивность) 245 (31, M⁺).

Пример 65

Трет-бутил-(R)-4-(4-метил-7-амино-5,6,7,8-
 тетрагидро-1-нафтил)
 пиперазин-1-карбоксилат
 Раствор

(R)-2-амино-5-метил-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,
 4-тетрагидрофталина (8,3 г, 34 ммоль) и
 триэтиламин (4,0 г, 40 ммоль) в
 метиленхлориде (2 л) охлаждают до 2°C и по
 каплям добавляют ди-трет-бутилдикарбонат
 (7,4 г, 34 ммоль) в метиленхлориде (250 мл)
 в течение 30 минут. Смесь перемешивают при
 комнатной температуре в течение 1 часа, с
 последующим добавлением водного раствора
 гидрокарбоната натрия (500 мл). Фазы
 разделяют, органическую фазу сушат
 (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают в вакууме.

Сырой продукт очищают на колонке
 силикагеля, используя в качестве элюента
 метиленхлорид/метанол/NH₃ (вод.)
 (10:0,6:0,06), получая 3,7 г (выход 32%)
 названного в заголовке соединения в виде
 масла, которое отвердевает после
 растирания с диэтиловым эфиrom. ЭИМС (70
 электровольт) m/z (относительная
 интенсивность) 345 (37, M⁺).

Пример 66

(R)-N-[5-метил-8-(4-трет-бутилоксикарбони
 лпиперазин-1-ил)-1,
 2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобенз
 амид

К раствору 4-морфолинобензойной
 кислоты (2,5 г, 12 ммоль; описанной в:
 Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutinene,
 A. Zh. Org. Khim. 1978, 14(10), 2060-2064) в
 безводном N,N-диметилформамиде (120 мл)
 добавляют 1,1'-карбонилдимиазол (2,1 г, 13
 ммоль) частями в атмосфере аргона. Раствор
 нагревают до 75°C в течение 30 минут и
 затем охлаждают до комнатной температуры.
 К раствору добавляют по каплям
 трет-бутил-(R)-4-(4-метил-7-амино-5,6,7,8-тет

R
U
2
1
9
4
6
9
6
C
2

рагидро-1-нафтил)пиперазин-1-карбоксилат (3,7 г, 11 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (60 мл) и смесь перемешивают в течение 24 часов. Растворитель упаривают в вакууме, сырой продукт очищают на колонке силикагеля, используя в качестве элюента гептан/этилацетат (3:2), получая 4,2 г (выход 74%) названного в заголовке соединения в виде масла.

¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 166; 155; 153; 135; 132; 130; 128; 128; 125; 117; 114; 79; 66; 52; 48; 45; 32; 28,5; 29,5; 26; 19.

Пример 67

(R)-N-[5-метил-8-(пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид К раствору (R)-N-[5-метил-8-(4-трет-бутилоксикарбонил-пиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида (4,2 г, 7,9 ммоль) в метиленхлориде (390 мл) при 5°C добавляют трифтормукусную кислоту (12 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов и растворитель упаривают в вакууме. Остаток распределяют между метиленхлоридом (250 мл) и 5 М водным раствором гидроксида натрия (100 мл, pH 10-11). Органическую фазу собирают, водную фазу повторно экстрагируют метиленхлоридом (100 мл). Объединенную органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают на колонке силикагеля, используя в качестве элюента метиленхлорид/метанол/ NH₃ (водн.) (10:0,8:0,08), получая 3,2 г (выход 92%) названного в заголовке соединения в виде масла, которое кристаллизуют (светло-коричневые кристаллы), растирая в диэтиловом эфире: т.п. 207-210°C [α]_D²⁰ = -57° (c=0,5, CHCl₃); ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 434 (23, M⁺).

Пример 68

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-хлорбензамид К раствору (R)-2-амино-5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталина (52 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (1 мл, 7,7 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавляют раствор 4-хлорбензоилхлорида (50 мг, 0,29 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Перемешивание продолжают при температуре окружающей среды еще в течение 2 часов, затем растворитель упаривают в вакууме. Остаток очищают на колонке силикагеля, используя в качестве элюента этилацетат, содержащий триэтиламин (7,5%), получая 50 мг (выход 63%) названного в заголовке соединения в виде белых кристаллов: т.п. 210-212°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 397 (28, M⁺).

Пример 69

(R)-2-N,N-дibenзиламино-8-бром-1,2,3,4-тетрагидроафталин

(R)-8-бром-2-амино-1,2,3,4-тетрагидроафталина гидрохлорид (50 г, 0,19 моль) распределяют между диэтиловым эфиром (700 мл) и 2M водным раствором NaOH (100 мл). Водный слой экстрагируют диэтиловым

эфиrom (50 мл), объединенную органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором (75 мл). Эфирный слой сушат (Na₂SO₄), растворитель упаривают в вакууме, получая 43,3 г свободного основания. Основание перемешивают в ацетонитриле (600 мл) и добавляют бензилбромид (54 мл, 0,46 моль), карбонат калия (66 г, 48 моль), йодид калия (200 мг, 1 ммоль) и еще 100 мл ацетонитрила, реакционную смесь нагревают для кипячения с обратным холодильником. После перемешивания в течение 9 часов неорганические соли отфильтровывают, с последующим упариванием растворителя в вакууме, получая 91 г остатка. Сырой продукт растворяют в диэтиловом эфире (100 мл), охлаждают на льду, медленно добавляют HCl в диэтиловом эфире (200 мл, 200 ммоль, 1M). Гексан (1,2 л) добавляют к взвеси, осадок фильтруют и промывают гексаном (1 л). Добавляют диэтиловый эфир (1,5 л) и 1 M водный раствор NaOH (150 мл), смесь перемешивают в течение 2 часов. Фазы разделяют, водную фазу повторно экстрагируют диэтиловым эфиром (100 мл), объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат (Na₂SO₄) и растворитель упаривают в вакууме, получая 73 г (выход 94%) названного в заголовке соединения в виде желтого масла. Аналитический образец очищают с помощью препаративной ТСХ на силикагеле, используя в качестве элюента хлороформ/гексан (1:5); [α]_D²² +134° (c= 0,72, CHCl₃). ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 405 и 407 (6 и 9, M⁺).

Пример 70

(R)-2-N,N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин (R)-2-N,

N-дibenзиламино-8-бром-1,2,3,4-тетрагидрон афталин (48 г, 118 ммоль) и 4-метилпиперазин (16 мл, 0,14 моль) растворяют в толуоле (450 мл) и промывают потоком аргона. К раствору добавляют (R)-(+)-2,2'-бис(дифенил)fosфино-1,1'-бинафт или (5,5 г, 8,9 ммоль), трис(дibenзилidenацетон)дипалладий(0) (3,4 г, 3,7 ммоль) и трет-бутиксид натрия (16 г, 0,17 ммоль), реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 3 часов. Фильтрация через Целит с использованием хлороформа/метанола/конц. амиака (95:5:0,5) в качестве элюента с последующим выпариванием растворителя в вакууме дает 68 г сырого продукта. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат/триэтиламин (100:1), дает 44 г (выход 88%) названного в заголовке соединения в виде желтоватого масла, которое кристаллизуется спустя некоторое время: т.п. 82-84°C; ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 425 (26, M⁺) [α]_D²² +40° (c=0,57, CHCl₃).

Пример 71

(R)-2-амино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроафталин (R)-2-N,
N-дibenзиламино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-

1,2,3,4-тетрагидрофталип (47 г/0,11 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (480 мл) и загружают в стеклянный автоклав Buchi (1 л). К раствору добавляют 10% Pd/C (9,4 г, содержащий 50% воды). Реакционную смесь перемешивают при 70°C и при давлении водорода 5 бар в течение 10 часов. Катализатор удаляют фильтрацией и растворитель упаривают в вакууме, получая 65 г сырого материала в виде масла. Сырой материал используют на следующем этапе без выделения из свободного амина. Аналитический образец получают путем распределения сырого продукта между метиленхлоридом и водным NH₃. Фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным солевым раствором, сушат (Na₂SO₄) и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента хлороформ/метанол/конц. NH₃ (90: 9:0,5), получая названное в заголовке соединение в виде коричневатого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 245 (10,

$[\alpha]_D^{25}$ -2,7° (c=1,0, CHCl₃).

Пример 72

(R)-2-амино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип
(R)-2-амино-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип (27 г, 0,11 ммоль) и ацетат натрия (9,6 г, 0,12 моль) растворяют в уксусной кислоте (145 мл). К раствору добавляют бром (6,0 мл, 0,12 моль), растворенный в уксусной кислоте (145 мл) в течение 13 минут при максимальной температуре 23°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,25 часа. Растворитель упаривают в вакууме, дополнительное количество уксусной кислоты (60 мл) добавляют и упаривают. Остаток распределяют между этилацетатом (300 мл) и водой (100 мл) и охлаждают на льду. pH доводят до 11-12 добавлением водного NaOH (45%) и фазы разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2•200), объединенные органические фазы промывают насыщенным солевым раствором (80 мл) и сушат (Na₂SO₄). Растворитель упаривают в вакууме, получая 27 г названного в заголовке соединения в виде коричневатого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 324 и 325 (22 и 17, M⁺); $[\alpha]_D^{22}$ +3,5° (c=0,23, CHCl₃).

Пример 73

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип
(R)-2-амино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип (35 г, 0,10 моль) растворяют в метаноле (250 мл) и промывают потоком азота. Добавляют бензальдегид (11 мл, 0,10 моль) и уксусную кислоту (18 мл, 0,31 моль) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Цианоборгидрид натрия (6,9 г, 0,10 моль), растворенный в метаноле (100 мл), добавляют в течение 8 минут. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 1,5 часов. Дополнительное количество бензальдегида (21 мл, 208 ммоль)

и NaCNBH₃ (3,5 г, 52 моль) добавляют по частям в течение 48 часов. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 7 часов, гасят уксусной кислотой (27 мл, 0,49 моль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. К раствору добавляют водный NaOH (30 мл, 45%), через 3,5 часа растворитель упаривают в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом (400 мл) и водой (100 мл), pH доводят до 11 водным NaOH (14 мл, 45%). Фазы разделяют, водную фазу повторно экстрагируют этилацетатом (150 мл), объединенный органический слой промывают насыщенным солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат (Na₂SO₄), растворитель упаривают в вакууме, получая 68 г сырого продукта. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента этилацетата/триэтиламина (100:1) дает 45 г (выход 85%) названного в заголовке соединения в виде желтоватого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 504 и 505 (0,8 и 0,6, M⁺); $[\alpha]_D^{22}$ +25° (c=1,09, CHCl₃).

Пример 74

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип

(R)-2-N,

N-дibenзиламино-5-бром-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип (16 г, 0,31 моль) растворяют в свежеперегнанном тетрагидрофуране (300 мл) и охлаждают до -78°C в атмосфере аргона. К раствору добавляют н-бутиллитий (19 мл, 1,6 М в гексане, 0,31 моль) по каплям в течение 45 минут при максимальной температуре -76°C. Темно-зеленый раствор перемешивают еще 20 минут. В течение 25 минут по каплям добавляют раствор метилйодида (1,9 мл, 0,31 моль) в свежеперегнанном тетрагидрофуране (10 мл) при максимальной температуре -74 °C, причем исчезает зеленое окрашивание. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 50 минут и при 0°C в течение 50 мин. Реакцию гасят изопропиловым спиртом (3 мл) и растворитель упаривают в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом (300 мл) и водой (30 мл), фазы разделяют и органический слой промывают насыщенным солевым раствором (30 мл). После сушки (Na₂SO₄) и упаривания растворителя в вакууме получают 15 г сырого продукта. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента этилацетата/триэтиламина (100:1) дает 11 г (выход 82%) названного в заголовке соединения в виде коричневого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 439 (5, M⁺); $[\alpha]_D^{22}$ +86° (c=0,05, CHCl₃).

Пример 75

(R)-2-амино-5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип
(R)-2-N,
N-дibenзиламино-5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрофталип (28 г, 64 моль) растворяют в уксусной кислоте (280

мл) и загружают в стеклянный автоклав Buchi (1 л). Добавляют 10% палладий на активированном угле (2,8 г, содержащий 50% воды). Реакционную смесь перемешивают при 70°C при давления водорода 5 бар в течение 3,5 часов. Катализатор отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом (400 мл) и водой (100 мл) и охлаждают на ледяной бане, pH доводят до 12 добавлением водного NaOH (45%), фазы разделяют. Водную фазу повторно экстрагируют этилацетатом (2•100 мл) и объединенный органический слой промывают насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушат (Na_2SO_4). Выпаривание растворителя в вакууме дает 18 г (выход 99%) названного в заголовке соединения в виде коричневого масла: ЭИМС (70 электровольт) m/z (относительная интенсивность) 259 (34),

M^{+}): $[\alpha]_D^{22} -1,1^{\circ}$ ($c=0,09$, CHCl_3)

Пример 76

Соли

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

Точки плавления определяются с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC). Скорость изменения температуры составляла 10 °C в минуту, начиная с комнатной температуры. Образцы исследовались в алюминиевых кюветах с неплотными крышками в токе азота. Кислый (2S,3S)-тартрат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (150 мг, 0,33 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл) при нагревании и по каплям добавляют D-(-)-винную кислоту (110 мг, 0,69 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (3 мл). Белый осадок фильтруют и промывают тетрагидрофураном, получая 180 мг (выход 86%). Сырую соль (170 мг) перекристаллизовывают из 3%-ного водного раствора ацетона (30 мл), после отстаивания в течение 3 часов при комнатной температуре колбу помещают в морозильную камеру на 65 часов. Твердое вещество фильтруют и промывают холодным ацетоном, получая 120 мг (выход 61%) белых кристаллов: т.п. 142-148°C. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\bullet\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6\bullet 2\text{H}_2\text{O}$: С, 58,7; Н 7,0; N 8,8 Найдено: С 58,6; Н 7,1; N 8,8

Пример 77

Кислый (2R, 3R)-тартарат (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (150 мг, 0,33 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл) при нагревании и по каплям добавляют L-(-)-винную кислоту (110 мг, 0,69 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (3 мл). Белый осадок фильтруют и промывают тетрагидрофураном, получая 180 мг (выход 86%). Сырую соль (180 мг) перекристаллизовывают из 3% водного

раствора ацетона (48 мл) (нерасторимый материал фильтруют) и после отстаивания в течение ночи при комнатной температуре твердое вещество фильтруют, получая 8 мг (выход 61%). Растворитель удаляют из маточного раствора, осторожно пропуская азот, так, чтобы удалить 4 мл. Колбе дают постоять при комнатной температуре в течение 65 часов и затем помещают в морозильную камеру на 5 часов. Твердое вещество фильтруют и промывают холодным ацетоном, получая 61 мг (выход 29%) белых кристаллов: т. п. 120-130°C. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\bullet\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6\bullet 2\text{H}_2\text{O}$: С, 58,7; Н 7,0; N 8,8 Найдено: С 58,9; Н 7,1; N 8,6.

Пример 78

Бензолсульфонат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл) при нагревании и по каплям добавляют бензолсульфоновую кислоту (40 мг, 0,24 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (4 мл). Добавляют диэтиловый эфир и полученное в результате масло растирают. Твердое вещество фильтруют и промывают диэтиловым эфиром, получая белое твердое вещество, которое хранят в экскаторе над голубым гелем: т. п. >250°C. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\bullet\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}\bullet\text{H}_2\text{O}$: С, 63,4; Н 6,8; N 9,0 Найдено: С 63,1; Н 7,0; N 8,7

Пример 79

Кислый 1,2-этандисульфонат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл) при нагревании и по каплям добавляют дигидрат 1,2-этандисульфоновой кислоты (55 мг, 0,24 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляют диэтиловый эфир (2 мл) и полученное в результате твердое вещество фильтруют и промывают тетрагидрофураном/диэтиловым эфиром, получая белое твердое вещество, которое хранят в экскаторе над голубым гелем: т.п. 220°C. Аналит. рассчитано для

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\bullet\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_6\bullet 4\text{H}_2\text{O}$: С, 48,9; Н 7,1; N 7,9 Найдено: С 49,1; Н 6,8; N 7,6

Пример 80

Кислый малеат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]

-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл) при нагревании и по каплям добавляют малеиновую кислоту (29 мг, 0,24 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (1 мл). К прозрачному раствору добавляют диэтиловый эфир (5 мл), получая масло. Растворитель декантируют и полученное в результате масло растирают с диэтиловым эфиром. Твердое вещество фильтруют и промывают

диэтиловым эфиром, получая белое твердое вещество, которое хранят в экскаторе над голубым гелем: т.п. 160°C (разлож.). Аналит. рассчитано для C₂₇H₃₆N₄O₂•C₄H₄O₄•H₂O: С, 63,8; Н, 6,9; N, 9,6 Найдено: С 63,7; Н 7,2; N 9,3

Пример 81

Кислый сульфат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл) при нагревании и по каплям добавляют серную кислоту (25 мг, 0,24 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (1 мл). Белый осадок фильтруют и промывают тетрагидрофураном, получая 110 мг (выход 89%). Сырую соль перекристаллизовывают из H₂O (12 мл) и оставляют в морозильной камере на ночь. Твердое вещество фильтруют и промывают холодной водой, получая 28 мг (выход 31%) белого твердого вещества: т.п. 230°C (разлож.). Аналит. рассчитано для C₂₇H₃₆N₄O₂•H₂O₄S•H₂O: С, 57,4; Н 7,1; N 9,9 Найдено: С 57,7; Н 7,4; N 9,9

Пример 82

Глюконат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в этаноле (3 мл) и по каплям добавляют 50%-ный водный раствор D-глюконовой кислоты (80 мкл, 0,24 ммоль). Растворитель удаляют в вакууме, получая густое масло. Неочищенное масло перекристаллизовывают из 5% H₂O в растворе ацетона (3 мл) и 10% H₂O в растворе ацетона (3 мл), декантируют и оставляют при комнатной температуре на 65 часов. Твердое вещество фильтруют и промывают холодной 3% водой в растворе ацетона, получая 95 мг (выход 65%) белого твердого вещества: т.п. 130-140°C. Аналит. рассчитано для C₂₇H₃₆N₄O₂•C₆H₁₂O₇•H₂O: С, 59,8; Н 7,6; N 8,5 Найдено: С 60,0; Н 7,4; N 8,3

Пример 83

Кислый сукцинат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл) при нагревании и по каплям добавляют янтарную кислоту (56 мг, 0,46 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляют диэтиловый эфир (4 мл) до помутнения раствора. Раствор нагревают для кипячения с обратным холодильником и отставляют для охлаждения. Твердое вещество фильтруют, получая 42 мг (выход 34%) белого твердого вещества, которое хранят в экскаторе над голубым гелем: т.п. 150°C (разлож.).

Пример 84

Метансульфонат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (15 мл) и по каплям добавляют метансульфоновую кислоту (42 мг, 0,44 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (5 мл). Растворитель удаляют в вакууме, получая белое твердое вещество, которое перекристаллизовывают из ацетона (5 мл) и затем из 15% H₂O в растворе ацетона (7 мл). Кристаллы фильтруют, получая 37 мг (выход 31%) светло-желтых кристаллов, которые хранят в экскаторе над голубым гелем: т.п. 250°C. Аналит. рассчитано для C₂₇H₃₆N₄O₂•CH₄O₃S•2H₂O: С, 57,9; Н 7,6; N 9,7 Найдено: С 58,1; Н 7,4; N 9,6

Пример 85

Кислый (S)-малат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл) и по каплям добавляют L-(–)-яблочную кислоту (59 мг, 0,44 ммоль), растворенную в тетрагидрофуране (3 мл). Осадок фильтруют и твердое вещество перекристаллизовывают из 15% H₂O в растворе ацетона (7 мл). Кристаллы фильтруют, получая 100 мг (выход 77%) белых кристаллов: т.п. 200°C. Аналит. рассчитано для C₂₇H₃₆N₄O₂•C₄H₆O₅•2H₂O: С, 57,9; Н 7,6; N 9,7 Найдено: С 58,1; Н 7,4; N 9,6

Пример 86

Дикислый цитрат

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (15 мл) и по каплям добавляют лимонную кислоту (51 мг, 0,27 ммоль), растворенную в 10% H₂O в тетрагидрофуране (5 мл). Твердый материал фильтруют и перекристаллизовывают из 20% H₂O в этаноле (5 мл). Твердое вещество фильтруют, получая 88 мг (выход 62%) белых кристаллов: т.п. 160°C (разл.). Аналит. рассчитано для C₂₇H₃₆N₄O₂•C₆H₈O₇•2H₂O: С, 57,9; Н 7,6; N 9,7 Найдено: С 58,1; Н 7,4; N 9,6

Пример 87

Гидрохлорид

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамида

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид (100 мг, 0,22 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и по каплям добавляют HCl в безводном диэтиловом эфире (4M), пока раствор не станет кислым. Белый осадок фильтруют и промывают диэтиловым эфиром, получая названное в заголовке соединение в виде белых кристаллов.

Фармакология

Стимуляция электрическим полем высвобождения [³H]-5-HT из затылочной области коры мозга морской свинки

[³H]-5-HT высвобождается под действием стимуляции электрического поля из среза

RU ? 1 9 4 6 9 6 C 2

затылочной области коры мозга морских свинок, которые проинкубировали с [³H]-5-HT. Характер высвобождения сходен с высвобождением, вызванным нервной стимуляцией, то есть экзоцитотикальным высвобождением из серотонergicеских нервных окончаний, проявляя зависимость от присутствия Ca²⁺ в инкубационной среде. Высвобождение [³H]-5-HT регулируется на уровне нервных окончаний ауторецепторов у морских свинок (как и у человека), завися от подтипа h5-HT_{1B} рецептора. Таким образом, агонист h5-HT_{1B} рецепторов снижает количество высвобожденного [³H]-5-HT при стимуляции области, тогда как высвобождение повышается антагонистами этого вида рецепторов. Тестирование соединений подобным способом является удобной скрининговой методикой для определения силы и функционального эффекта новых агонистов и антагонистов h5-HT_{1B} рецепторов.

Способы и материалы

Состав буфера (мМ): NaHCO₃ (25), NaH₂PO₄·H₂O (1,2), NaCl (117), KCl (6), MgSO₄·7H₂O (1,2), CaCl₂ (1,3), EDTA Na₂ (0,03). Буфер насыщают газом по крайней мере в течение 30 минут перед использованием. pH буфера составляет около 7,2 при комнатной температуре, но повышается до 7,4 при 37°C.

Получение срезов затылочной части коры мозга

Морских свинок (200-250 г) обезглавливают (декапитируют) и удаляют цельный мозг. Иссякают затылочную часть коры и делают срезы с помощью инструмента для получения срезов McIlwain. Белую часть ткани следует предварительно осторожно удалить пинцетом. Срезы инкубируют в 5 мл буфера в присутствии 5 мМ паргиллинхlorida. После инкубирования с 0,1 мМ [³H]-5-HT еще в течение 30 минут срезы переносят в пробирку для тестирования и трижды промывают таким же раствором буфера. Срезы пластмассовой пипеткой переносят в камеры для суперфузии и промывают в течение 40 минут буфером в присутствии ингибитора поглощения циталопрама 2,5 мКМ со скоростью потока 0,5 мл/мин.

Электрическая стимуляция высвобождения [³H]-5-HT

Буфер, подвергнутый суперфузии, собирают в 2 мл фракции. Срезы стимулируют электричеством импульсами с частотой 3 Гц, длительностью 2 мс и силой 30 мА в течение 30 минут при 4 и 13 фракциях. Тестируемые лекарственные средства добавляли, начиная с 8 фракции до конца эксперимента.

Результаты

Первая электрическая (или K⁺) стимуляция привела к высвобождению стандартного количества [³H]-5-HT. Перед первой и второй стимуляцией в среду добавляли антагонист h5-HT_{1B}, что приводило к дозависимому повышению высвобождения (S₂) после второй стимуляции (см. фиг.1).

Соотношение S₂/S₁, которое представляет процент высвобожденного [³H]-5-HT при второй стимуляции (S₂), деленный на

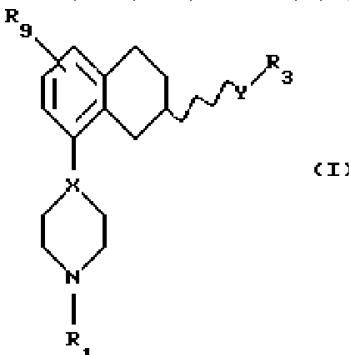
соответствующее количество при первой стимуляции (S₁), используется для оценки эффекта лекарственного средства на высвобождение трансмиттера.

Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Формула изобретения:

1. Производные

1,2,3,4-тетрагидрофталина формулы I



где X представляет собой N или CH;

Y представляет собой NR₂CH₂, NR₂-CO или CO-NR₂,

где R₂ представляет собой H или

C₁-C₆-алкил;

R₁ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R₃ представляет собой фенил, который может быть моно- или дизамещен R₄,

где R₄ представляет собой H, галоген,

CN, CF₃, C₁-C₆-аллокси, необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N и O, либо COR₈,

где R₈ представляет собой

гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O;

R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил, OCHF₂, галоген, OH, C₁-C₆-аллокси, C₁-C₆-аллокси-C₁-C₆-алкил, в виде (R)-энантиомеров, (S)-энантиомеров или рацематов в форме свободного основания или их фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

2. Соединение по п. 1, где Y представляет собой NR₂-CO или CO-NR₂.

3. Соединение по любому из пп. 1 и 2, где X представляет собой N.

4. Соединение по п. 1, где R₃ представляет собой фенил.

5. Соединение по п. 1, где R₃ представляет собой фенил, который замещен R₄, необязательно замещенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, выбранных из N и O, либо COR₈.

6. Соединение по п. 1, где R₈ представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее два гетероатома, выбранных из N и O.

7. Соединение по п. 1, где R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил, OCHF₂, галоген или C₁-C₆-аллокси.

8. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, а R₉ представляет собой C₁-C₆-аллокси.

9. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₄ представляет собой морфолино или

RU 2 1 9 4 6 9 6 C 2

R U ? 1 9 4 6 9 6 C 2

R U
2 1 9 4 6 9 6 C 2

COR₈, а R₉ представляет собой C₁-C₆-алкокси.

10. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, а R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил.

11. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₁ представляет собой H, R₃ представляет собой фенил, а R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил.

12. Соединение по п. 1, где X представляет собой N, Y представляет собой NR₂CO, R₄ представляет собой морфолино или COR₈, а R₉ представляет собой C₁-C₆-алкил.

13. Соединение, которое представляет собой

(R)-N-[5-метоксиметил-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-трифторметилбензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(пiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-гидрокси-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-бутоксибензамид;

(R)-N-[5-метокси-6-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-метокси-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинкарбонилбензамид;

(R)-N-[5-метил-8-(пiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-бром-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинкарбонилбензамид;

N-(4-морфолинофенил)-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-карбоксамид;

N-(морфолинкарбонилфенил)-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-карбоксамид;

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид;

(R)-N-[5-этил-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинкарбонилбензамид;

(R)-N-[5-дифторметокси-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид; или

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид,

в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

14. Соединение, которое представляет собой

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпiperазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил]-4-морфолинобензамид в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической в отношении рецептора 5-HT_{1B} активностью, содержащая

активный агент, необязательно в сочетании с разбавителями, эксципиентами или инертными носителями, отличающаяся тем, что в качестве активного агента содержит терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 в виде энантиомера или рацемата в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли или сольваты.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15 для лечения заболеваний, опосредованных 5-гидрокситриптамином.

17. Фармацевтическая композиция по любому из п. 15 или 16 для лечения нарушений настроения, состояния тревоги, личностных нарушений, ожирения, анорексии, булимии, предменструального синдрома, половых расстройств, алкоголизма, злоупотребления табаком, аутизма, недостатка внимания, гиперактивного состояния, мигрени, расстройства памяти, патологической агрессии, шизофрении, эндокринных нарушений, инсульта, дискинезии, болезни Паркинсона, нарушенний терморегуляции, болей, гипертонии, недержания мочи, вазоспазма и для контроля роста опухоли.

18. Соединение по любому из пп. 1-14 для лечения заболеваний, при которых показано ингибирование рецептора 5-HT_{1B}.

19. Соединение по п. 18, для использования в лечении заболеваний центральной нервной системы.

20. Соединение по п. 19 для лечения нарушений настроения, состояния тревоги, личностных нарушений, ожирения, анорексии, булимии, предменструального синдрома, половых расстройств, алкоголизма, злоупотребления табаком, аутизма, недостатка внимания, гиперактивного состояния, мигрени, расстройств памяти, патологической агрессии, шизофрении, эндокринных нарушений, инсульта, дискинезии, болезни Паркинсона, нарушенний терморегуляции, болей, гипертонии.

21. Соединение по п. 18 для лечения недержания мочи, вазоспазма и для контроля роста опухоли.

22. Соединение, как определено в п. 18, для лечения заболеваний, опосредованных 5-гидрокситриптамином.

23. Соединение по п. 22 в качестве антагониста h5-HT_{1B}.

24. Способ лечения состояний, при которых показано введение антагониста h5-HT_{1B}, включающий введение млекопитающему, включая человека, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения, определенного в любом из пп. 1-14.

25. Способ по п. 24, где указанное состояние выбрано из нарушений центральной нервной системы и/или недержания мочи, вазоспазма и контроля роста опухоли.

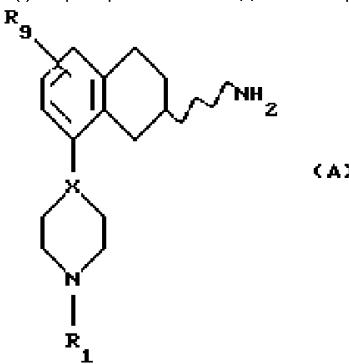
26. Способ по п. 24 для лечения нарушения настроения, состояния тревоги, личностных расстройств, ожирения, анорексии, булимии, предменструального синдрома, половых расстройств, алкоголизма, злоупотребления табаком, аутизма, расстройств внимания, гиперактивного состояния, мигрени, расстройств памяти,

патологической агрессии, шизофрении, эндокринных расстройств, инсульта, дискинезии, болезни Паркинсона, нарушения терморегуляции, болей, гипертонии.

27. Способ по п. 24 для лечения заболеваний, опосредованных 5-гидрокситриптамином.

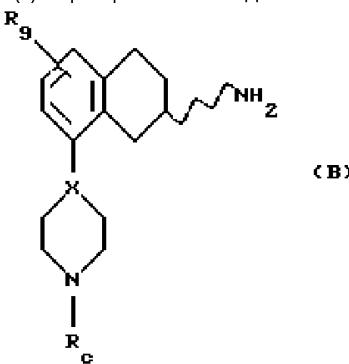
28. Способ получения соединения формулы I по п. 1, где Y представляет собой NR_2CO , R_2 представляет собой H, а X, R_3 и R_9 имеют указанные в п. 1 значения, включающий

A(i) ацилирование соединения формулы A



где R_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, активированной карбоновой кислотой $\text{R}_3\text{-COL}$, где L - удаляемая группа или, карбоновой кислотой $\text{R}_3\text{-COOH}$ с активирующим реагентом, либо

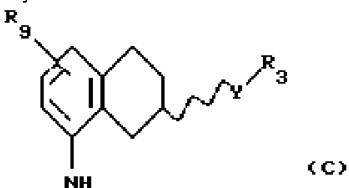
A(ii) ацилирование соединения формулы B



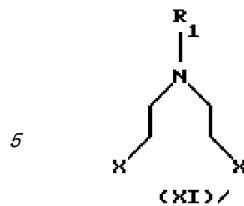
где R_c представляет собой защитную группу,

активированной карбоновой кислотой $\text{R}_3\text{-COL}$, где L - удаляемая группа, или карбоновой кислотой $\text{R}_3\text{-COOH}$ с активирующим реагентом, с последующим удалением защитной группы R_c , за исключением того случая, когда R_9 является заместителем, который чувствителен по отношению к определенному ацилирующему агенту.

29. Способ получения соединения формулы I по п. 1, где Y представляет собой NR_2CO , R_2 представляет собой H, а X, R_3 и R_9 имеют указанные в п. 1 значения, включающий взаимодействие соединения формулы C

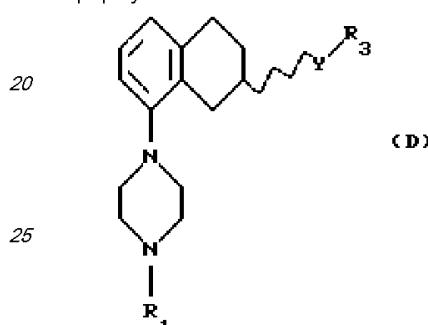


с соединением формулы XI



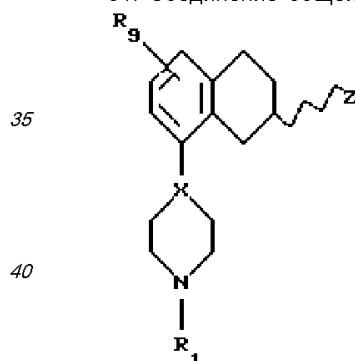
где X представляет собой удаляемую группу за исключением случая, когда R_9 представляет собой заместитель, который чувствителен к определенному алкилирующему реагенту.

30. Способ получения соединения формулы I по п. 1 где Y представляет собой NR_2CO , R_9 представляет собой галоген, а R_1 , R_2 и R_3 имеют указанные в п. 1 значения, включающий взаимодействие соединения формулы D



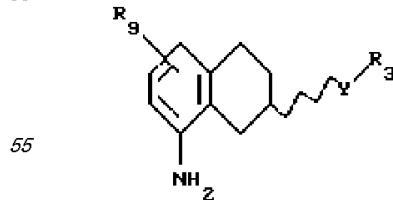
с подходящим галогенирующим агентом, таким, как Br_2 , Cl_2 , I_2 , ICl или SO_2Cl_2 .

31. Соединение общей формулы



где X представляет собой N или CH; Z представляет собой NH_2 или COOH ; R_1 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$; R_9 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, OCH_2F_2 , галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси-C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

32. Соединение общей формулы



где Y представляет собой CONR_2 , где R_2 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;

R_3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, фенил, который может быть моно- или дизамещен R_4 ,

где R_4 представляет собой H, галоген, CN , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R U ? 1 9 4 6 9 6 C 2

содержащее один или два гетероатома, выбранных из N и O, либо COR₈, где R₈ представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее один

или два гетероатома, выбранных из N и O; R₉ представляет собой С₁-C₆-алкил, OCHF₂, галоген, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

Таблица 1

Пример (i=проме- жуточное соединение)	R ₁	R ₂	R ₃ (2,3,4 указывает на положение) или R ₃)	R ₄ (2,3,4 указывает на положение) на R ₃)	R ₅ (2,3,4 указывает на положение на R ₃)	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	X Y	R	S R S a c c e	Cло- соб	
1(i)		Бензил	Фенил								NR ₂ CH ₂	X		
2(i)		Бензил	Фенил								NR ₂ CH ₂	X		
3d)		Бензил	Фенил								NR ₂ CH ₂	X		
4(i)		Бензил	Фенил								NR ₂ CH ₂	X		
5(i)		Бензил	Фенил								NR ₂ CH ₂	X		
6(i)	CH ₃		Бензил	Фенил							N	NR ₂ CH ₂	X	
7(i)	CH ₃		Бензил	Фенил							N	NR ₂ CH ₂	X	
8(i)	CH ₃		Бензил	Фенил							N	NR ₂ CH ₂	X	
9(i)	CH ₃		Бензил	Фенил							N	NR ₂ CH ₂	X	
10(i)	CH ₃	H									N	OH	X	
11	CH ₃	H									N	NR ₂ CO	X	A(i)
12(i)	H		Бензил	Фенил							N	NR ₂ CH ₂	X	
13(i)	H										N		X	
14(i)	H										Br		X	
15(i)											Br		X	
16(i)	H										Br		N	
17	H	H	Фенил	4-Морфолино							Br		N	
			Фенил	4-Морфолино							Br		N	
18(i)	CH ₃										N		X	
19(i)	CH ₃										Br		N	
20	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино							Br		N	
			Фенил	4-Морфолино							OCH ₃		X	
21(i)											OCH ₃			
22(i)			Бензил	Фенил							NR ₂ CH ₂	X		
23(i)	CH ₃		Бензил	Фенил							OCH ₃	N	NR ₂ CH ₂	X
24(i)	CH ₃										OCH ₃	N		X
25	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино							OCH ₃	N	NR ₂ CO	X
			Фенил	4-Морфолино							OCH ₃	N	NR ₂ CO	X
26	CH ₃	H		CN					-		OH	N	NR ₂ CO	X

Продолжение табл. 1

27	CH ₃	H	Фенил	4-COR ₈			Морфолино	OCH ₃	N	NR ₂ CO	X	A(i)
28	CH ₃	H	Фенил	4-COR ₈			Морфолино	Br	N	NR ₂ CO	X	A(i)
29(i)							OCH ₃				X	
30(i)							OCH ₃				X	
31(i)	H	Фенил	4-Морфолино				OCH ₃		CONR ₂		X	
32(i)	H	Фенил	4-Морфолино				OCH ₃		CONR ₂		X	
33	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			OCH ₃	N	CONR ₂		X	B
34(i)	H	Фенил	4-COR ₈				Морфолино	OCH ₃	CONR ₂		X	
35(i)	H	Фенил	4-COR ₈				Морфолино	OCH ₃	CONR ₂		X	
36	CH ₃	H	Фенил	4-COR ₈			Морфолино	OCH ₃	N	CONR ₂		X
37(i)	CH ₃						OCH ₃	C			X	
38	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			OCH ₃	C	NR ₂ CO	X		A(i)
39	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			OCH ₃	N	CONR ₂	X		
40(i)	CH ₃	Бензил	Фенил				CH(OH)C ₆ H ₄ N	NR ₂ CH ₂	X			
41(i)	CH ₃							N				
42	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			Этил	N				
43	CH ₃	H	Фенил	4-COR ₈			Этил	N	NR ₂ CO	X		A(i)
44(i)	CH ₃	Бензил	Фенил				Морфолино	Этил	N	NR ₂ CO	X	
45(i)	CH ₃						OCHF ₂	N	NR ₂ CH ₂	X		
46	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			OCHF ₂	N	NR ₂ CH ₂	X		
47(i)	CH ₃	H	Фенил	CF ₃			OCHF ₂	N	NR ₂ CO'	X		
48	CH ₃	H	Фенил	CF ₃			Br	N	NR ₂ CO	X	C	
49(i)	CH ₃	Бензил	Фенил				CH ₂ OCH ₃	N	NR ₂ CH ₂	X		
50(i)	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			CH ₂ OCH ₃	N	NR ₂ CO	X		A(i)
51	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			CH ₂ OCH ₃	N	NR ₂ CO	X		
52(i)	CH ₃	Бензил	Фенил				CH ₂ OH	N	NR ₂ CH ₂	X		
53(i)	CH ₃						CH ₃	N			X	
54	CH ₃	H	Фенил	4-Морфолино			CH ₃	N	NR ₂ CO	X		A(i)
55(i)							OCH ₃	N			X	
56(i)		Бензил	Фенил				OCH ₃	N	NR ₂ CH ₂	X		

Продолжение табл. 1

57(i)	CH ₃	Бензил Фенил		OCH ₃	N	NR ₂ CH ₂	X
58(i)	CH ₃			OCH ₃	N		X
59	CH ₃	Н	Фенил 4-Морфолино	OCH ₃	N	NR ₂ CO	X
60	CH ₃	Н	Фенил 4-Морфолино	OH	N	NR ₂ CO	X
61(i)		Бензил Фенил			N	NR ₂ CH ₂	X
62(i)		Бензил Фенил		Br	N	NR ₂ CH ₂	X
63(i)		Бензил Фенил		CH ₃	N	NR ₂ CH ₂	X
64(i)	H			CH ₃	N		X
65(i)				CH ₃	N		X
66(i)		H	Фенил 4-Морфолино	CH ₃	N	NR ₂ CO	X
67	H	H	Фенил 4-Морфолино	CH ₃	N	NR ₂ CO	X
68	CH ₃	H	Фенил 4-Cl	CH ₃	N	NR ₂ CO	X
69(i)		Бензил Фенил			NR ₂ CH ₂	X	A(iii)
70(i)	CH ₃	Бензил Фенил			N	NR ₂ CH ₂	X
71(i)	CH ₃				N		X
72(i)	CH ₃			Br	N		X
73(i)	CH ₃	Бензил Фенил		Br	N	NR ₂ CH ₂	X
74(i)	CH ₃	Бензил Фенил		CH ₃	N	NR ₂ CH ₂	X
75(i)	CH ₉			CH ₃	N		X

R U 2 1 9 4 6 9 6 C 2

Таблица 2

In vitro высвобождение серотонина выраженное как соотношение высвобождения серотонина при 2-х последовательных стимуляциях нерва ($S_2/S_1\%$) после введения соединения в дозах 0,01, 0,1 и 1 МКМ.

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ (2,3,4 взаимо- положение на R ₃)	R ₅	R ₆	R ₇	Y	R	S	R+S	Способ	высвобождение in vitro (%)		
													0.01 (мкМ)	0.1 (мкМ)	1.0 (мкМ)
серотонина															
11	CH ₃	H	Фенил	4-O-n-C ₄ H ₉	O	N	NR ₂ CO	X				A(i)	102	135	207
17	H	H	Фенил	4- Морфолино	B	N	NR ₂ CO	X				A(ii)	116	141	213
20	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	B	N	NR ₂ CO	X				A(i)	125	180	240
25	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	O	N	NR ₂ CO	X				A(i)	106	164	280
26	CH ₃	H	Фенил	CN	O	N	NR ₂ CO	X				A(i)	121	158	195
27	CH ₃	H	Фенил	4-COR ₄	Mорфо- лично	O	NR ₂ CO	X				A(i)	108	197	322
28	CH ₃	H	Фенил	4-COR ₄	Морфо- лично	B	NR ₂ CO	X				A(i)	212	251	243
33	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	O	N	CONR ₂	X	X	B			167	265	311
38	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	O	C	NR ₂ CO	X				A(i)	109	115	141
39	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	O	N	CONR ₂	X	X						
42	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	Et	N	NR ₂ CO	X				A(i)	97	172	220
48	CH ₃	H	Фенил	CF ₃	B	N	NR ₂ CO	X				C	114	144	177
51	CH ₃	H	Фенил	4- Морфолино	C	N	NR ₂ CO	X				A(i)	136	213	262