

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64732 B1**



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(51) Int. Cl. (2006)
C 07 C 311/00
C 07 C 333/00
C 07 D 213/00
C 07 D 233/00
C 07 D 307/00
C 07 D 333/00
A 61 K 31/18
A 61 K 31/44
A 61 K 31/34
A 61 K 31/38
A 61 K 31/415

(21) Регистров № 104877
(22) Заявено на 23.10.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 12.04.1999

Приоритетни данни

(31) 60/083,415 (32) 29.04.1998 (33) US
09/290,651 12.04.1999 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 29.06.2001
(45) Отпечатано на 31.01.2006
(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 31.01.2006
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):
**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC., RARITAN, U.S. ROUTE 202,
NEW JERSEY (US)**

(72) Изобретател(и):
**Scott Dax, Landenberg, Pennsylvania
Timothy W. Lovenberg, San Diego, California
James McNally, Souderton, Pennsylvania
Allen B. Reitz, Lansdale, Pennsylvania
Mark A. Youngman, Warminster,
Pennsylvania (US)**

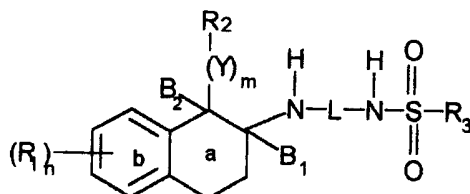
(74) Представител по индустриална
собственост:
**Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US1999/007971, 12.04.1999

(87) № и дата на PCT публикация:
WO1999/055667, 04.11.1999

(54) N-ЗАМЕСТЕНИ АМИНОТЕТРАЛИНИ КАТО ЛИГАНДИ ЗА НЕВРОПЕПТИДЕН Y₅ РЕЦЕПТОР, ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА НАПЪЛНЯВАНЕ И ДРУГИ СМУЩЕНИЯ

(57) Изобретението се отнася до производни на β-аминотетралин с формула



които са лиганди за невропептиден Y₅ (NPY₅) рецептор, до методи за получаване и фармацевтични състави, съдържащи производно на β-аминотетралин като активна съставна част. β-аминотетралините се използват при лечение на състояния и заболявания, свързани с NPY рецептор, подвид Y₅.

22 претенции

BG 64732 B1

(54) N-ЗАМЕСТЕНИ АМИНОТЕТРАЛИНИ КАТО ЛИГАНДИ ЗА НЕВРОПЕПТИДЕН Y Y5 РЕЦЕПТОР, ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА НАПЪЛНЯВАНЕ И ДРУГИ СМУЩЕНИЯ

Заявката се базира на предварителна заявка No. 60/083,415, подадена на 29.04. 1998.

Област на техниката

Това изобретение се отнася до серии от производни на β -аминотетралин, фармацевтични състави, които ги съдържат, и междинни съединения, използвани при получаването им. Съединенията съгласно изобретението са лиганди за невропептидният Y Y5 (NPY5) рецептор, рецептор, който е свързан с много разстройства на централната нервна система и емоционални състояния. Освен това, много от съединенията съгласно изобретението редуцират консумирането на храна при моделите за хранене на гризачи.

Предшестващо състояние на техниката

Регулирането и функционирането на централната нервна система при бозайниците се управлява посредством серии от взаимнозависими рецептори, неврони, невротрансмитери и протеини. Невроните играят жизнена роля в тази система, като когато им се въздейства външно или вътрешно, те реагират, като освобождават невротрансмитери, които се прикрепват към специфични протеини. Обикновените примери за ендогенни малки молекули невротрансмитери като ацетилхолин, адреналин, нор-епинефрин, допамин, серотонин, глутамат и γ -аминомаслена киселина са добре познати, тъй като са специфичните рецептори, които разпознават тези съединения като лиганди ("The Biochemical Basis of Neuropharmacology", Sixth Edition, Cooper, J.R.; Bloom, F. E.; Roth, R.H.Eds., Oxford University Press, New York, NY 1991).

Освен ендогенните малки молекули невротрансмитери, има повишено доказателство, че невропептидите играят интегрална роля в невронните операции. Сега се смята, че невропептидите са сълокализираны с може би повече от половината на 100 милиона неврони от централната нервна система на човека. Освен при човека, невропептидите са били открити в голям брой

животински видове. Понякога съставът на тези пептиди е забележително хомогенен сред видовете. Това откритие подсказва, че функцията на невропептидите е жизнена и е непроменена в процесите на еволюционните промени. Освен това невропептиди, различни от малки молекули невротрансмитери, са синтезирани характерно от невронни рибозоми. В някои случаи активните невропептиди се получават като част от по-голям протеин, който се управлява посредством ензими, до получаването на активното вещество. На базата на тези разлики, сравнени с малките молекули невротрансмитери, базираните на невропептиди стратегии могат да предложат нови терапии за CNS заболявания и състояния. По-специално средства, които засягат прикрепването на невропептидите към техните съответни рецептори, или да подобряват отговорите, които се медируют посредством невропептиди, са потенциални терапии за заболявания, свързани с невропептидите.

Има голям брой болки, които са свързани със сложни взаимнозависими системи от рецептори и лиганди вътре в централната нервна система; те включват невродегенеративни заболявания, емоционални разстройства, като например, страх, депресия, страдание и шизофрения, и емоционални състояния, които включват метаболитни компоненти, именно напълняване. Такива състояния, разстройства и заболявания са лекувани с малки молекули и пептиди, които модулират невронни отговори към ендогенните невротрансмитери.

Пример за класа на невропептидите е невропептидът Y (NPY). NPY най-напред е бил изолиран от свински мозък (Tatemoto, K. et al. Nature 1982, 296, 659) и е установено, че е структурно подобен на други членове от семейството на панкреатични полипептиди (PP), като пептид YY, който за първи път е синтезиран от ендокринни клетки в тънките черва, и панкреатичен полипептид, който се синтезира от панкреаса. Невропептид Y е единствен пептиден протеин, който се състои от 36 аминокиселини, съдържащ амидиран C-край. Както други членове от семейството на панкреатичните полипептиди, NPY има характерна структура, която се състои от N-терминална полипролинова спираловидна област и амфибилна α -спирала, свързана посредством характерно PP-нагъване (Vladimir, S. et al. Al.

Biochemistry 1990, 20, 4509). Освен това, NPY последователности от голям брой животински видове са били изяснени, и всичките показват висока степен на аминокиселинна хомоложност с човешкия протеин (> 94 % при плъхове, кучета, зайци, свине, крави, овце) (виж Larhammar, D. в "The Biology of Neuropeptide Y and Related Peptides", Colmers, W. F. and Wahlestedt, C. Eds., Humana Press, Totowa, NJ 1993).

Ендогенните рецепторни протеини, които свързват NPY и съответните пептиди като лиганди, са идентифицирани и разграничени, и няколко такива протеини са били клонирани и експресирани. Шест различни подвида рецептори [Y1, Y2, Y3, Y4(PP), Y5, Y6 (преди това означаван като Y5 рецептор)] се признават днес, базирани се на профила на прикрепване, на фармакологията и/или на състава, ако идентичността им е позната (Wahlestedt, C. et al., Ann, NY Acad. Sci. 1990, 611, 7; Larhammar, D. et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 10935; Wahlestedt, C. et al. Regul. Pept. 1986, 13, 307; Fuhlendorff, J. U. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1990, 87, 182; Grundemar, L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991, 258, 533; Laburthe, M. et al. Endocrinology 1986, 118, 1910; Castan, I. et al. Endocrinology 1992, 131, 1970; Gerald, C. et al. Nature 1996, 382, 168; Weinberg, D. et al. Current Pharmaceutical Design 1995, 1, 295; Lundberg J. M. et al. Trends in Pharmaceutical Sciences 1996, 17, 301). Повечето, а може би всичките NPY рецепторни протеини принадлежат към семейството на така наречените рецептори, свързани с G-протеин (GPCRs). Невропептидният Y5 рецептор, предполагаем GPCR, е негативно свързан към клетъчни нива на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) посредством действието на аденилат циклаза (Gerald, C. et al. Nature 1996, 382, 168; Gerald C. et al. PCT WO 96/16542). Например, NPY инхибира получаването на стимулираното от форсколин сАМР/нива в невробластомна клетъчна линия. Лиганда Y5, която имитира NPY в този модел, е агонист, докато друг, който конкурентно обръща NPY инхибирането на стимулираното с форсколин получаване на сАМР, е антагонист.

Самият невропептид Y е прототип на субстрат за NPY рецептори и неговото прикрепване може да предизвика най-различни фармакологични и биологични ефекти *in vitro* и *in vivo*. Когато се прилага към мозъка на живи животни

(интрацеребро-вентрикуларно) (icv), или в амигдалата), NPY предизвиква анксиолитични (намаляващи потиснатостта) ефекти в изградените животински модели за безпокойство, такива като повишена обърканост, Vogel punished drinking и Celler-Seifter's bar-pressing conflict paradigms (Heilig, M. et al. Psychopharmacology 1989, 98, 524; Heilig, M. et al. Reg. Peptides 1992, 41, 61; Heilig, M. et al. Neuropsychopharmacology 1993, 8, 357). За такива съединения, които имитират NPY се предполага, че са полезни при лечение на анксиолитични разстройства.

Имунореактивността на невропептид Y е значително намалена в цереброспиналната течност на пациенти със значителна депресия и тези, които са жертва на самоубийства (Widdowson, P.S. et al. Journal of Neurochemistry 1992, 59, 73), и плъхове, лекувани с трициклически антидепресанти, показват значително увеличаване на NPY в сравнение с контролната група (Heilig, M. et al. European Journal of Pharmacology 1988, 147, 465). Тези констатации навеждат на мисълта, че един неадекватен NPY отговор може да играе роля при някои депресивни заболявания, и че съединения, които регулират NPY-ергичната система могат да се използват за лечение на депресия.

Невропептид Y подобрява паметта и много характеристики при животински научни модели (Flood, J. F. et al. Brain Research 1987, 421, 280) и поради това може да служи като повишаване познавателните способности при лечението на невродегенеративни заболявания като например болестта на Алцхаймер (AD), така както и свързани с AIDS и сенилни деменции.

Повишени плазмени нива на NPY присъстват при животни и при човек, подложени експериментално на висока активност на симпатичния нерв, като хирургия, раждане и хеморагия (Morris, M. J. et al. Journal of Autonomic Nervous System 1986, 17, 43). Такива химически вещества, които променят NPY-ергичната система могат да се използват за облекчаване състоянията на стрес.

Невропептид Y медира ендокринни функции като отделянето на лутеинизиращ хормон (LH) при гризачи (Kalra, S.P. et al. Frontiers in Neuroendocrinology 1992, 13, 1). Тъй като LH е жизнен за овулацията при бозайници, съединения, които имитират действието на NPY, биха могли да се използват при лечението на безплодие,

по-специално при жени с така наречените дефекти във фазата на лутеинизация.

Невропептид Y е мощен стимулатор на поемането на храна; толкова малко, като една билионна част от грама, когато се инжектира директно в CNS, предизвиква преситени плъхове да преяждат (Clark, J. T. et al. *Endocrinology* 1984, 115, 427; Levine, A.S. et al. *Peptides* 1984, 5, 1025; Stanley, B.G. et al. *Life Sci.* 1984, 35, 2635; Stanley, B. G. et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1985, 82, 3940). И така NPY е орексиженен при гризачи, но не е анксиогенен, когато се дава интрацеребровентрикуларно и така антагонизмът на невропептидните рецептори може да се използва за лечението на хранителни разстройства, като например напълняване, анорексия на нервна почва и булимия на нервна почва.

В последните години бяха открити и развити множество мощни, структурно различни малки молекули Y1 антагонисти (Hipskind, P.A. et al. *Annu. Rep. Med. Chem.* 1996, 31, 1-10; Rudolf, K. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 271, R11; Serradeil-Le Gal, C. et al. *FEBS Lett.* 1995, 362, 192; Wright, J. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 6, 1809; Poindexter, G. S. et al. *United States Patent* 5, 668, 151; Peterson, J. M. et al. *WO 9614307* (1996)). Обаче, независимо от претенциите за активност при модели на гризачи за хранене, не е ясно дали инхибирането на отговора за храна може да се приложи към антагонизма на Y1 рецептора.

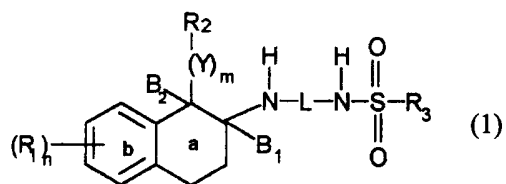
Няколко забележителни изследвания силно внушават, че по-скоро "нетипичен Y1 рецептор" и/или Y5 рецептора, от колкото класическият Y1 рецептор, е отговорен за предизвикване на NPY-стимулирано консумиране на храна при животните. Установи се, че NPY₂₋₃₆ частта от NPY е мощен причинител на хранене, въпреки слабо-то прикрепване на класическия Y1 рецептор (Stanley, B. G. et al. *Peptides* 1992, 13, 581). Обратно, мощен и селективен Y1 агонист се докладва като неактивен при стимулиране хранене при животните (Kirby, D. A. et al. *J. Ned. Chem* 1995, 38,4579). По-противопоставящо се спрямо изобретението, описано тук, за [D-T_p³²]NPY, селективен активатор на Y5 рецептор е докладвано, че стимулира поемането на храна, когато се инжектира в хипоталамуса на плъхове (Gerald, C. et al. *Nature* 1996, 382, 168). Тъй като изглежда, че [D-T_p³²]NPY е пълен агонист на Y5 рецептора със значителна Y1 активност, има хи-

потеза, че Y5 рецепторът е отговорен за отговора за хранене. Следователно, съединения, които антагонизират Y5 рецептора биха били ефективни за инхибиране на приемането на храна, по-специално, което е стимулирано посредством NPY.

Също така по-специално спрямо изобретението, описано тук, са откритията на арилсулфонамиди, които действат като Y5 антагонисти. В PCT WO 1997/019682, арилсулфонамиди и сулфамиди, производни на арилалкиламини, са описани като Y5 антагонисти и е докладвано, че редуцират консумирането на храна при животни. В PCT WO 1997/020820, PCT WO 1997/020822 и PCT WO 1997/020823, сулфонамиди, съдържащи хетероциклени системи, такива като хиразолин-2,4-диазирини, също така са защитени като Y5 антагонисти и се докладва, че редуцират храненето. В нито една от тези публикации няма описание на α-заместен β-аминотетралин. N-заместените аминотетралини, описани в тази заявка, са нови молекулярни наименования, които могат да имат необходимите мотиви, че са различни от тези и други Y5 лиганди, които са описани в заявки за патенти, или публикации, и все пак се отнасят до същата област на Y5 рецептора.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до съединения с формула 1



R₁ се избира независимо от групата, състояща се от водород; хидрокси; халогено; C₁₋₈ алкил, заместен C₁₋₈ алкил, където заместителят се избира измежду халогено, такива като хлоро, бром и флуоро; C₁₋₈ алкокси; заместен C₁₋₈ алкокси, където заместителят се избира измежду халогено, такива като хлоро, бром и йодо; трифлуороалкил; C₁₋₈ алкилтио и заместен C₁₋₈ алкилтио, където заместителят се избира измежду халогено, такива като хлоро, бром, флуоро и йодо, трифлуороалкил и C₁₋₈ алкокси; C₃₋₆ ециклоалкил; C₃₋₆ циклоалкокси; нитро; amino; C₁₋₆ алкиламино; C₁₋₈ диалкиламино; C₄₋₈ циклоалкиламино; циано; карбокси; C₁₋₅ алкоксикарбонил; C₁₋₅

алкилкарбонилокси; формил; карбамоил; фенил; заместен фенил, където заместителят се избира измежду халогено, хидрокси, нитро, amino, и циано;
 $n \in 0-2$

V_2 се избира от групата, състояща се от водород; $C_{1,5}$ алкил, заместен $C_{1,5}$ алкил, където заместителят е водород;

V_2 може да има или цис-, или транс- стереохимична ориентация, като се съобразява с V_1 ; Двата енантиомера от всяка диастереомерна редица са част от настоящето изобретение;

Y е метилен;

$m \in 0-3$

R_2 се избира от групата, състояща се от водород; хидрокси; $C_{1,6}$ алкил; $C_{1,6}$ алкенил; халогено, такива като флуоро и хлоро; $C_{3,7}$ циклоалкил; фенил; заместен фенил, където заместителят се избира измежду халогено, $C_{1,6}$ алкил, $C_{1,6}$ алкокси, трифлуоро- $C_{1,6}$ алкил, циано, нитро, amino, $C_{1,6}$ алкиламино, и $C_{1,6}$ диалкил-amino; нафтил; фенокси; заместен фенокси, където заместителят се избира измежду халогено, $C_{1,6}$ алкил, $C_{1,6}$ алкокси, трифлуоро- $C_{1,6}$ алкил, циано, и нитро; фенилтио и заместен фенилтио, където заместителят се избира измежду халогено, $C_{1,6}$ алкил, нитро, и amino; хетероарилна група, такава като пиридилова, пиримидилова, фурилова, тиенилова, и имидазолилова; заместен хетероарил, където заместителят се избира измежду $C_{1,6}$ алкил и халогено; и хетероциклоалкил, като пирролидино, или пиперидино;

V_1 се избира от групата, състояща се от водород; $C_{1,5}$ алкил, заместен $C_{1,5}$ алкил, където заместителят е халогено;

V_1 може да има или цис-, или транс- стереохимична ориентация, като се съобразява с V_2 ; двата енантиомера от всяка диастереомерна редица са част от настоящето изобретение;

L се избира от групата, състояща се от

$C_{1,8}$ алкилен; $C_{2,10}$ алкенилен; $C_{2,10}$ алкинилен; $C_{1,4}$ алкилен, $C_{3,7}$ циклоалкилен; $C_{1,4}$ алкилен $C_{3,7}$ циклоалкил $C_{1,4}$ алкилен; $C_{2,4}$ алкенилен $C_{3,7}$ циклоалкил $C_{2,4}$ алкенилен; $C_{2,4}$ алкинилен- $C_{3,7}$ циклоалкил $C_{2,4}$ алкинилен; $C_{1,4}$ алкиленарил $C_{1,4}$ алкилен;

и

$C_{2,4}$ алкиленарил $C_{2,4}$ алкенилен;

R_3 се избира измежду $C_{1,8}$ алкил, заместен $C_{1,8}$ алкил, където заместителят се избира измежду алкокси и халогено; циклоалкил, заместен

циклоалкил, където заместителят се избира измежду алкокси и халогено; фенил; заместен фенил, където заместителят се избира измежду $C_{1,8}$ алкил, халогено, нитро, amino, алкиламино, алкилсулфонил, алкокси и циано; нафтил; заместен нафтил, където заместителят се избира измежду халогено, нитро, amino, и циано; хетероарил, където хетероарилната група се избира измежду пиридилова, пиримидилова, фурилова, тиенилова, и имидазолилова; и заместен хетероарил, където заместителят се избира измежду халогено, нитро, amino и циано

и техни енантиомери, диастереомери, и фармацевтично приемливи соли.

Така, както се използват тук, освен когато се посочва друго, термините "алкил" и "алкокси", когато се използват сами, или като част от заместваща група, включват права или разклонена верига, имаща 1-8 въглеродни атома. Например, алкилови радикали включват метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, секбутил, т-бутил, пентил, 2-метил-3-бутил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, неопентил, хексил, 1-метилпентил, 3-метилпентил. Алкокси радикалите са кислородни етери, образувани от преди това посочените алкилови групи с права или разклонена верига. Терминът "алкил" трябва да включва фенил и нафтил. Терминът "халогено", освен когато се посочва друго, включва бром, хлор, флуоро и йодо. Терминът "циклоалкил" трябва да включва циклоалкилови групи, имащи 3-7 въглеродни атома. Във връзка със заместителите, терминът "независимо" означава, че когато са възможни повече от един от такива заместители, тези заместители могат да са еднакви, или различни един от друг.

Онези съединения съгласно настоящето изобретение, които съдържат основен остатък, могат да се конвертират в съответните кисели присъединителни соли, посредством техники, познати на специалистите в областта на техниката. Подходящите киселини, които могат да се използват за тези цели, включват хлороводородна, бромоводородна, йодоводородна, перхлорна, сярна, азотна, фосфорна, оцетна, пропионова, гликолова, млечна, пирогроздена, оксалова, малонова, янтарна, малеинова, фумарова, ябълчна, винена, лимонена, бензоена, канелена, бадемова, метансулфонова, р-толуенсулфонова, циклохексансулфаминова, салицилова, 2-фенокси-

бензоена, 2-ацетоксибензоена или захарин и други подобни. Обикновено киселите присъединителни соли могат да се получат, като свободната основа на съединенията с формула 1 взаимодейства с киселината, и солта се изолира.

Фармацевтични състави, едно или повече от съединенията съгласно изобретението, описани тук, като активна съставна част, могат да се получат, като съединението или съединенията се смесят хомогенно с фармацевтичен носител съгласно конвенционалните фармацевтични методи за смесване на съединения. Носителят може да има голямо разнообразие на формите, в зависимост от желанния начин на приложение (например, орален, парентерален). Така например, за течни орални състави, такива като суспензии, еликсири и разтвори, подходящите носители и добавки включват вода, гликоли, масла, алкохоли, средства за подобряване на вкуса, консервиращи средства, стабилизатори, оцветяващи средства, и други подобни; за твърди орални състави, такива като прахове, капсули и таблетки, подходящите носители и добавки включват нишестета, захари, разредители, гранулиращи средства, смазващи средства, слепващи средства, дезинтегриращи средства и други подобни. Твърдите орални състави също така могат да имат покритие от вещества, като например захари, или покрития разграждащи се в червата, така че да се модулира главната част на абсорбция. При парентерално приложение носителите обикновено се състоят от стерилна вода, и други съставни части могат да се прибавят, за да се повиши разтворимостта, или консервирането. Инжектируеми суспензии или разтвори могат също така да се получат, като се използват водни носители заедно с подходящи добавки.

При лечението на заболявания на централната нервна система, фармацевтичните състави, описани тук, съдържат характерно от 1 до около 1000 mg от активната съставна част за една доза; могат да се прилагат една или повече дози на ден. Определянето на оптималните дози и честотата на дозирането за специално заболяване или смущение е в експерименталните възможности на специалистите в областта на лечение на смущенията на централната нервна система. Предпочитаната доза е в границите на 1 - 100 mg/kg.

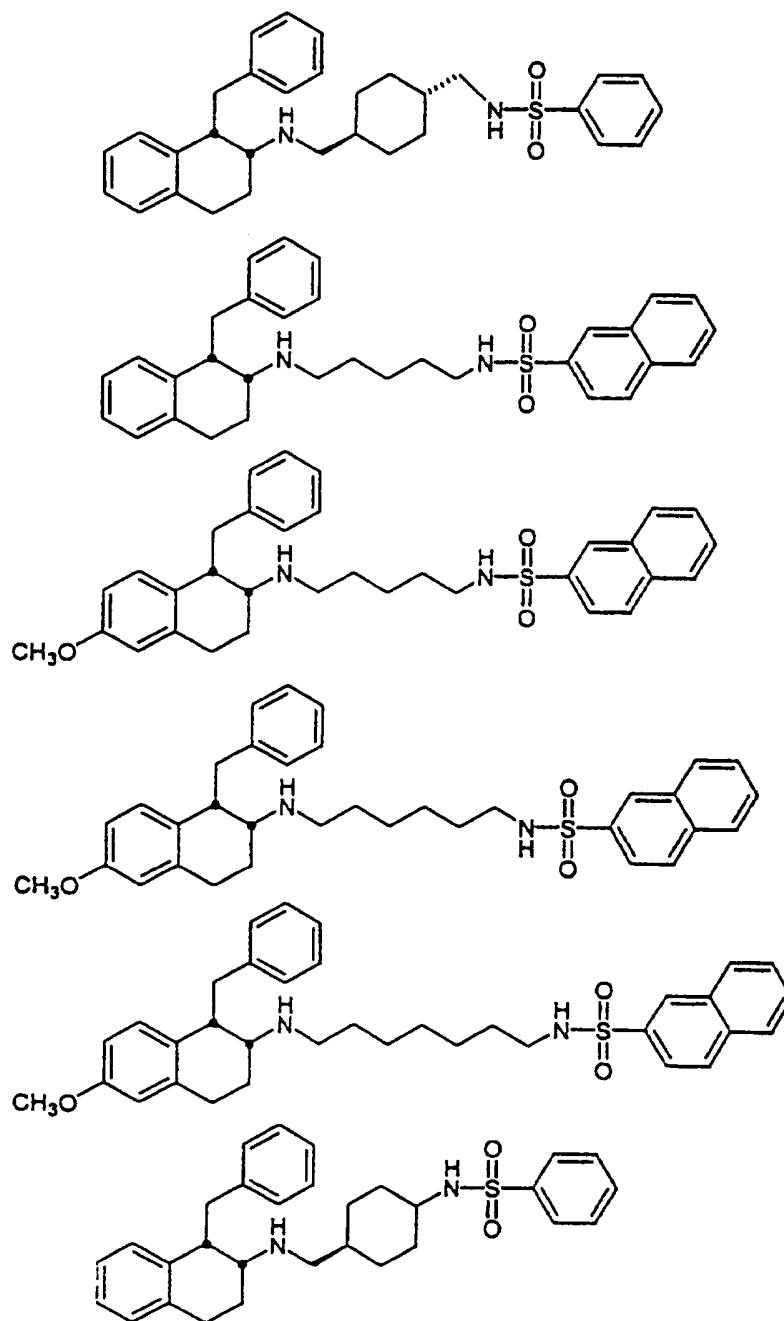
Като модулатори на NPY5 рецептора, съединенията с формула 1 се използват за лечение на смущения в храненето, каквито са напълняване, анорексия на нервна почва и булимия на нервна почва и ненормални състояния, каквито са епилепсия, депресия, безпокойство и сексуални/репродуктивни смущения, при които може да се използва модулирането на NPY5 рецептора. Съединенията се конкурират с ендогенните лиганди NPY и PYY, и вероятно с неендогенни лиганди и прикрепвания към NPY5 рецептора.

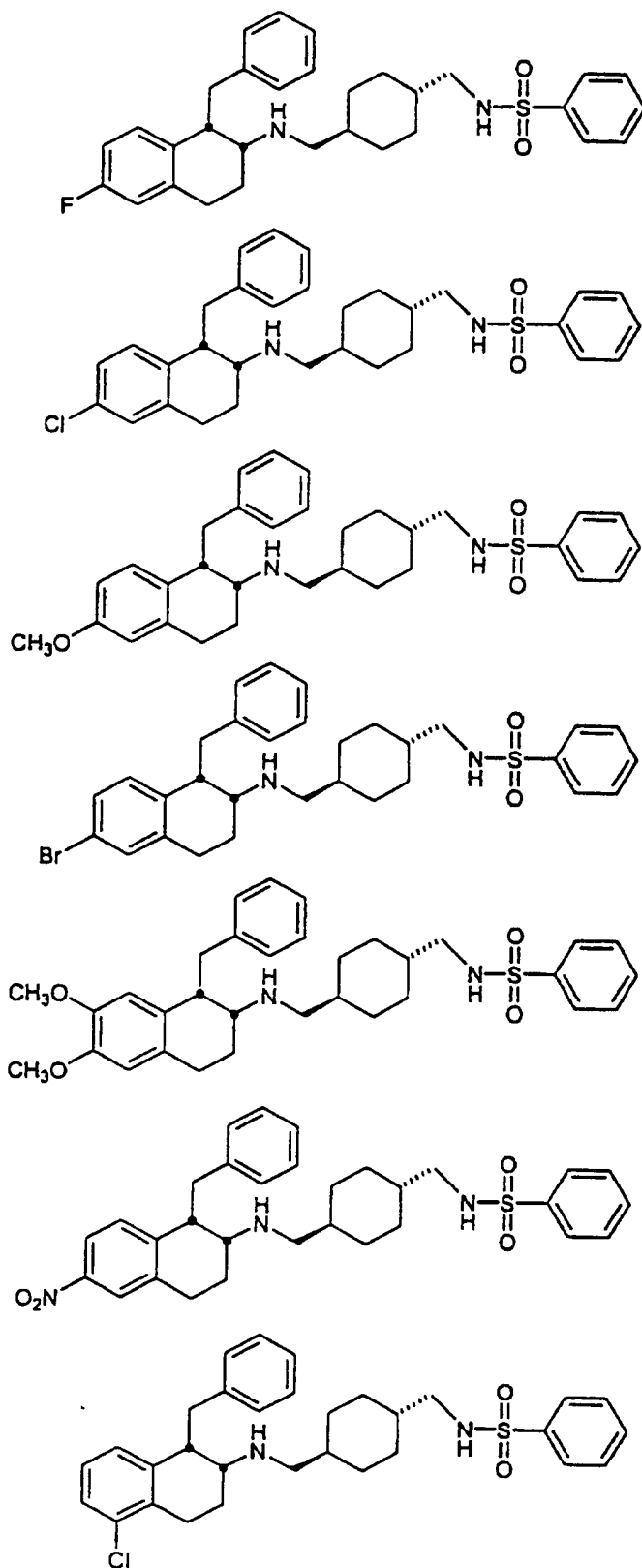
Освен това, съединенията демонстрират антагонистична активност, като действат антагонистично по отношение на действието на NPY при прикрепване към Y5 рецептора.

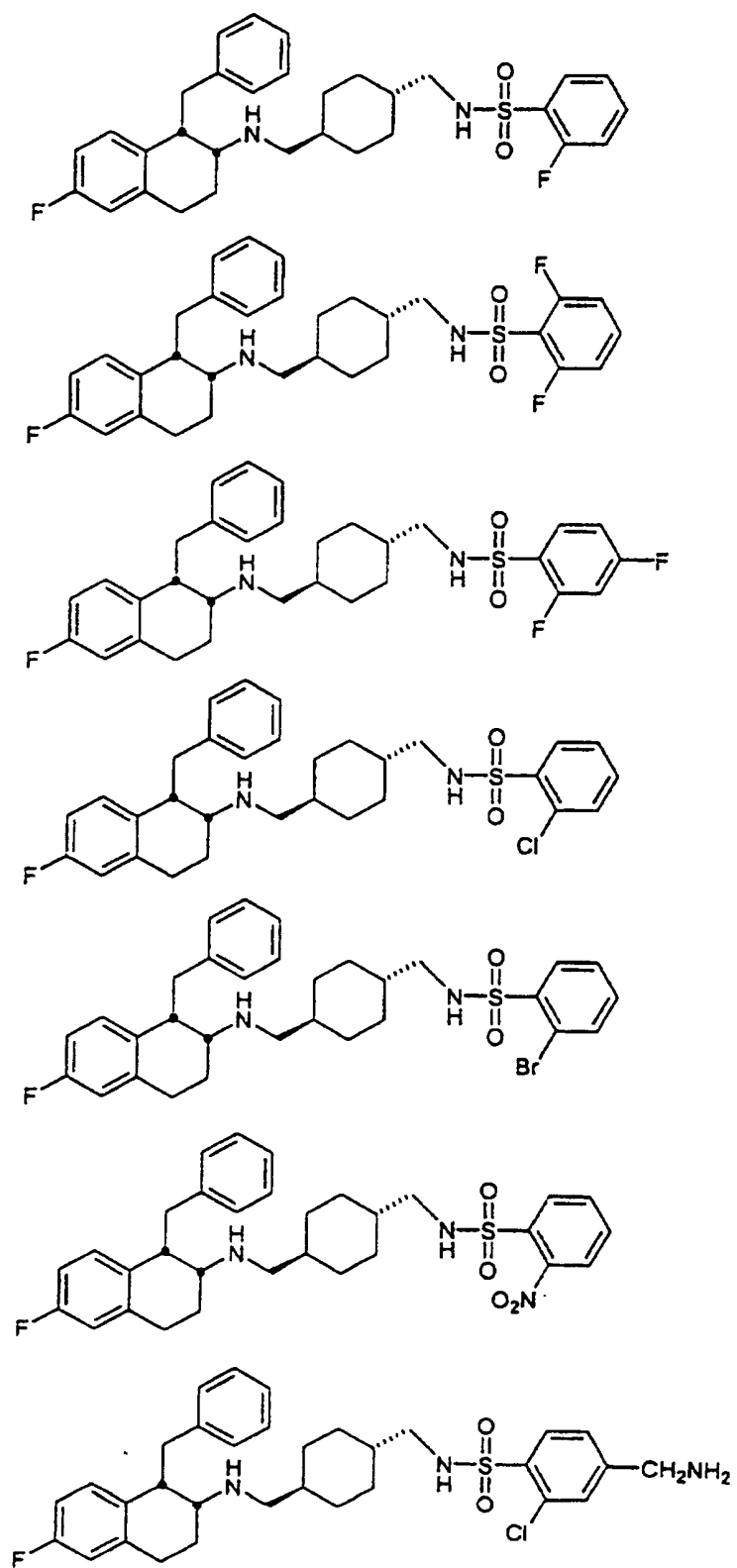
Съединенията, описани тук, са лиганди на NPY5 рецептора, но не са задължително ограничени единствено в техните фармакологични или биологични действия, поради свързване към този или който и да е неuropeptid, neurotransmitter, или G-протеин присъединен рецептор. Например описаните съединения могат също така да влизат в прикрепване към допаминово или серотонинови рецептори. Съединенията, описани тук, са потенциално полезни при регулирането на метаболитните и ендокринните функции, по-специално на тези, свързани с храненето, и като такива, могат да се използват за лечението на изпълняване. Освен това съединенията, описани тук, са потенциално полезни за модулирането на други ендокринни функции, по-специално тези, които се контролират от хипофизата и хипоталамуса, и поради това могат да се използват при лечение на неовулиране/безплодие, дължащи се на недостатъчност при отделянето на лутеинизиращ хормон (LH).

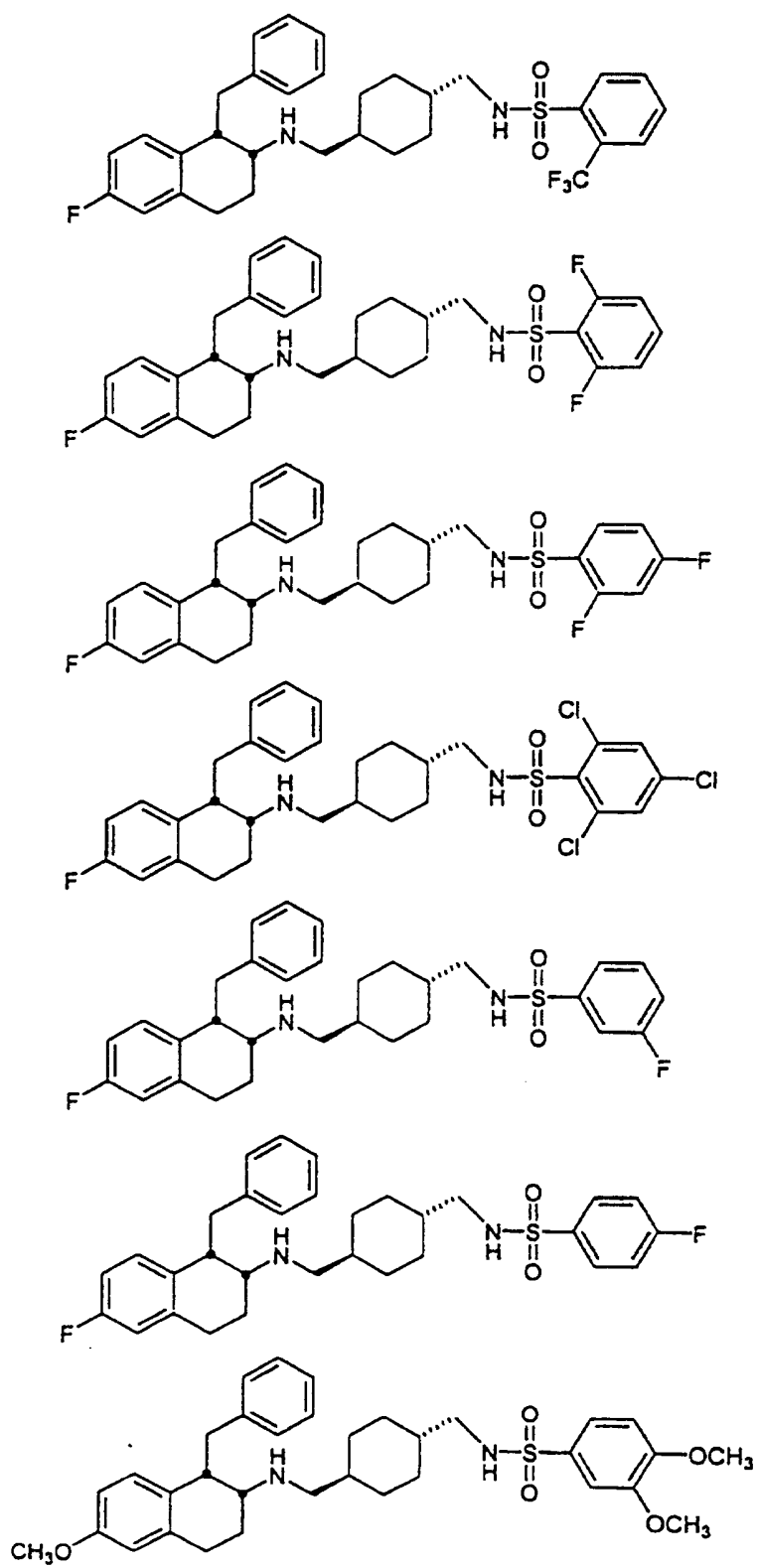
Настоящото изобретение обхваща фармацевтични състави, съдържащи едно, или повече съединения с формула 1. Амидните прекурсори на съединенията с формула 1 също така са новост, и се разглеждат като част от настоящето изобретение.

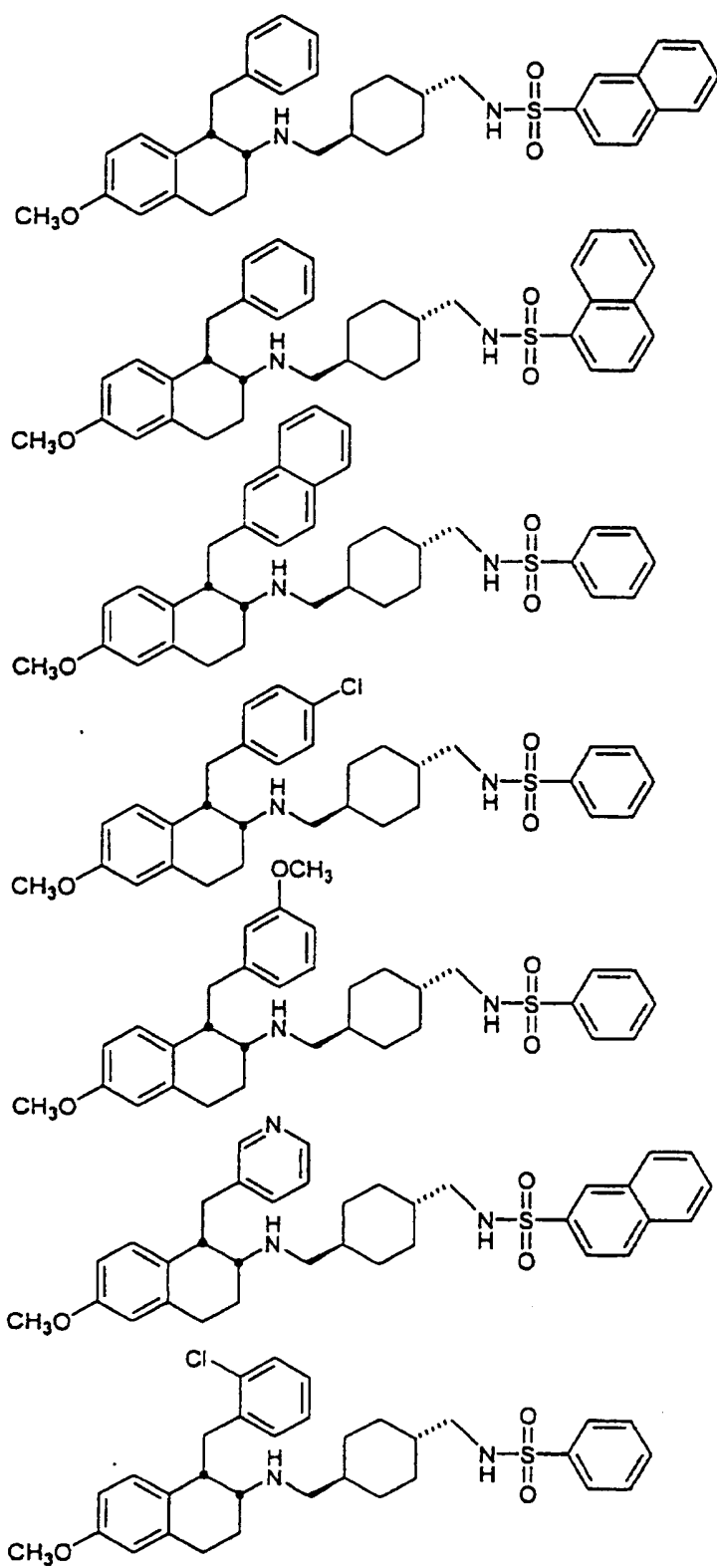
Примерите на особено предпочитаните съединения с формула 1 включват :

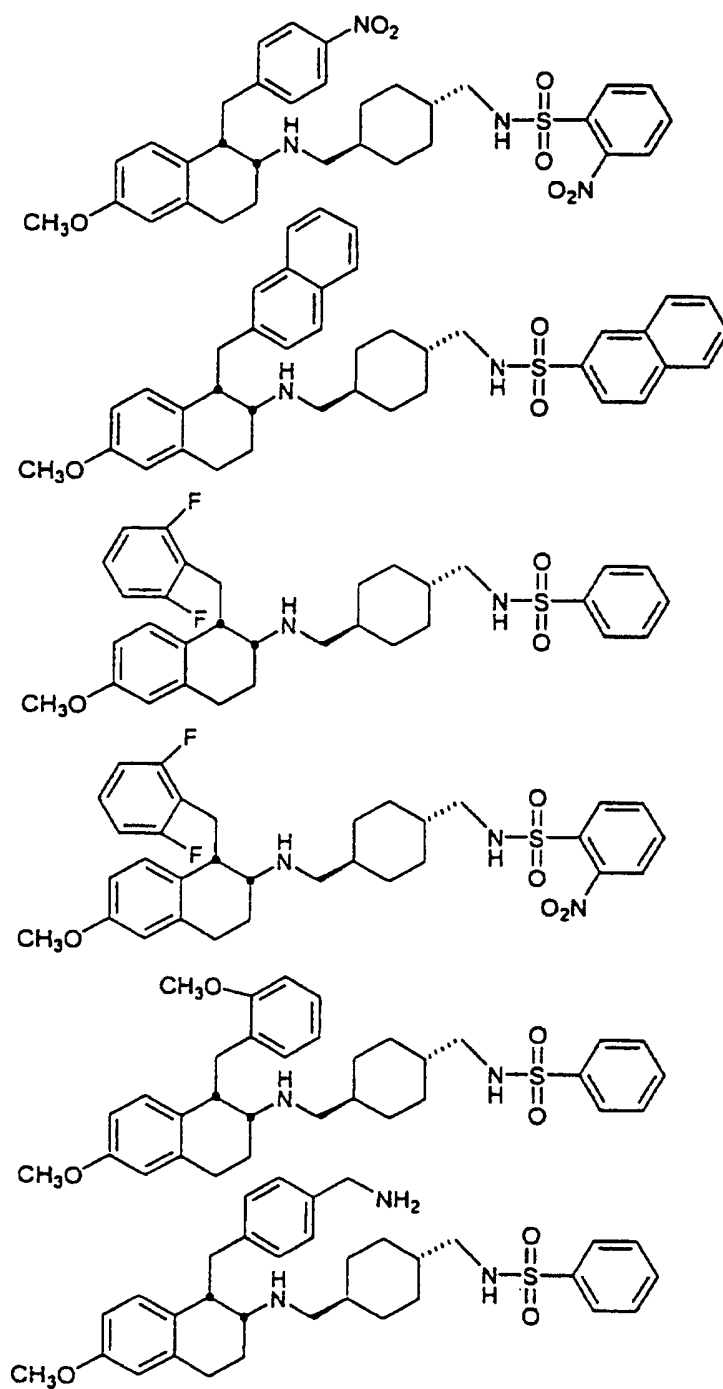


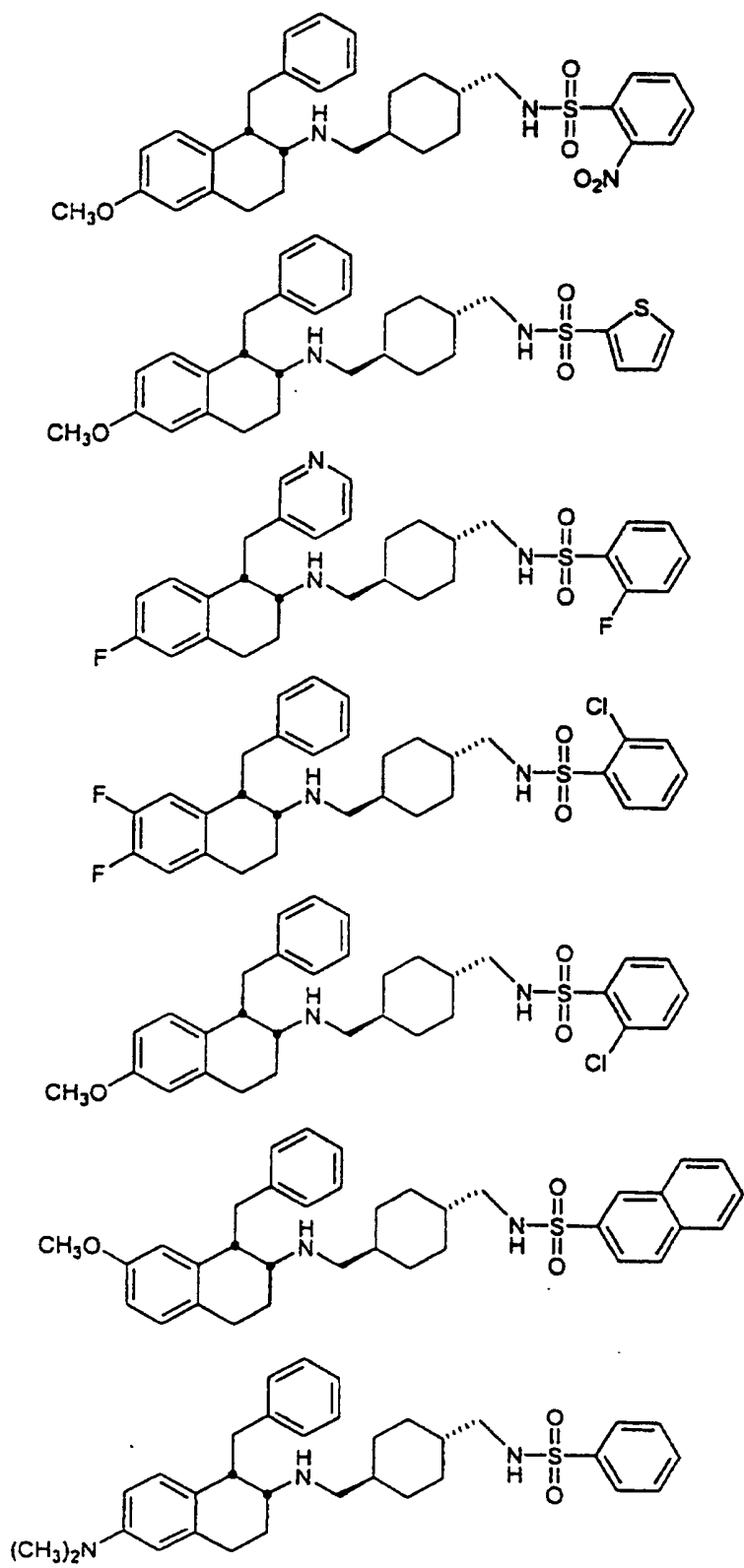


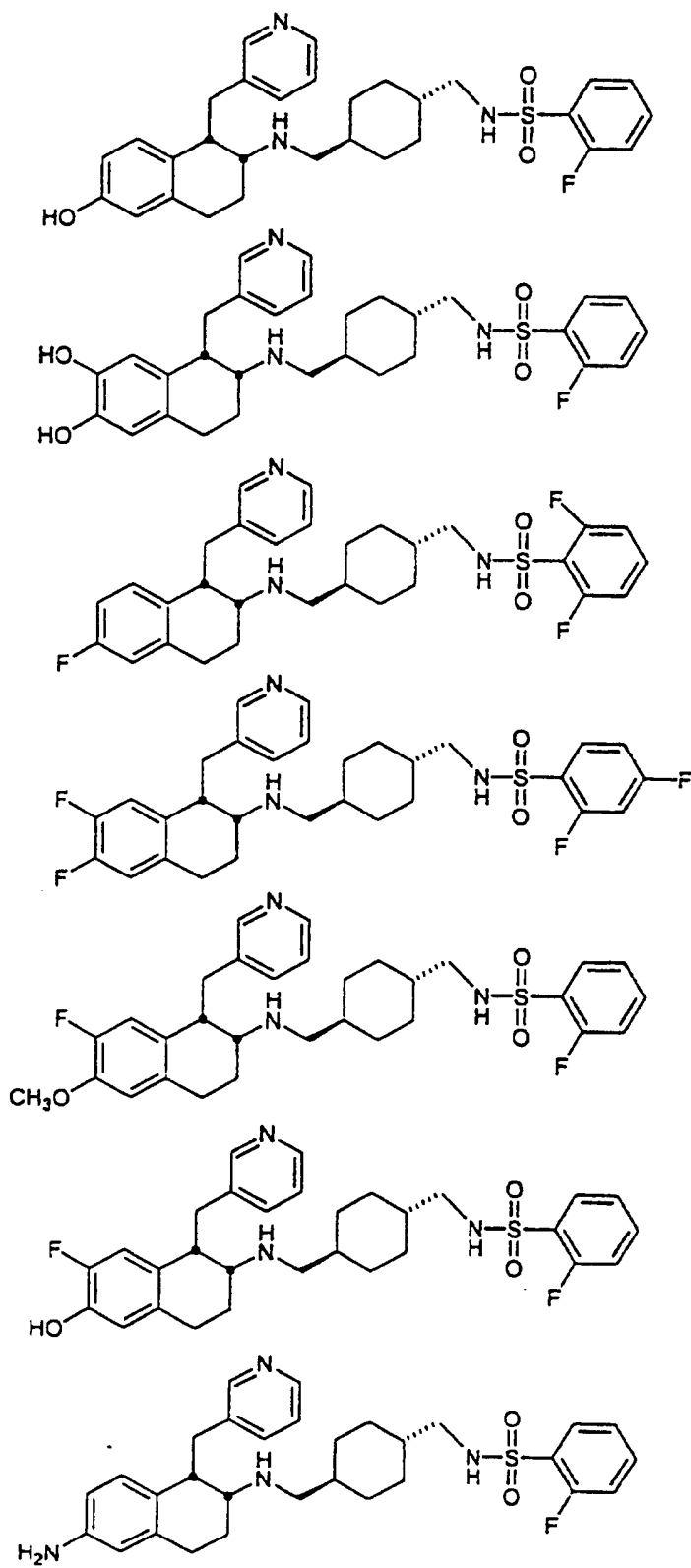


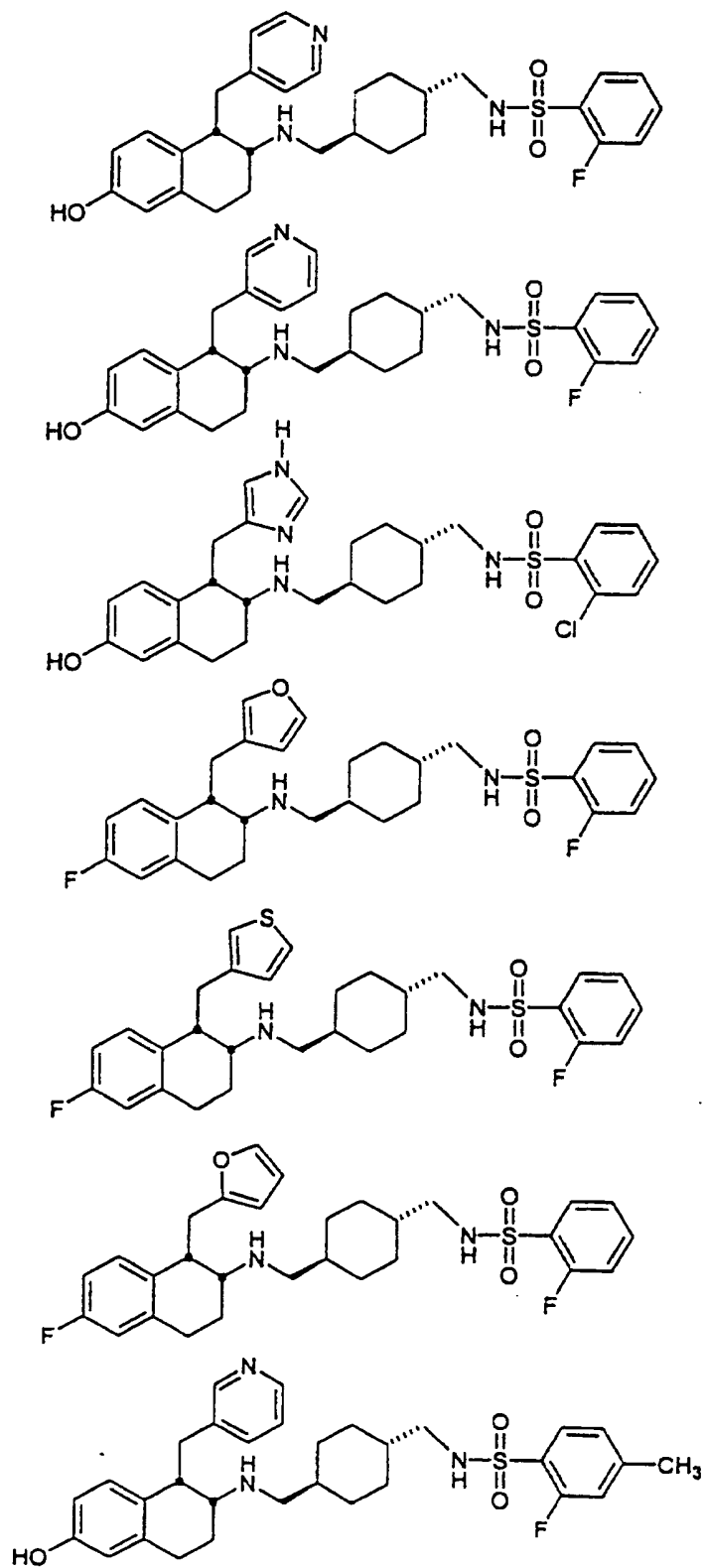


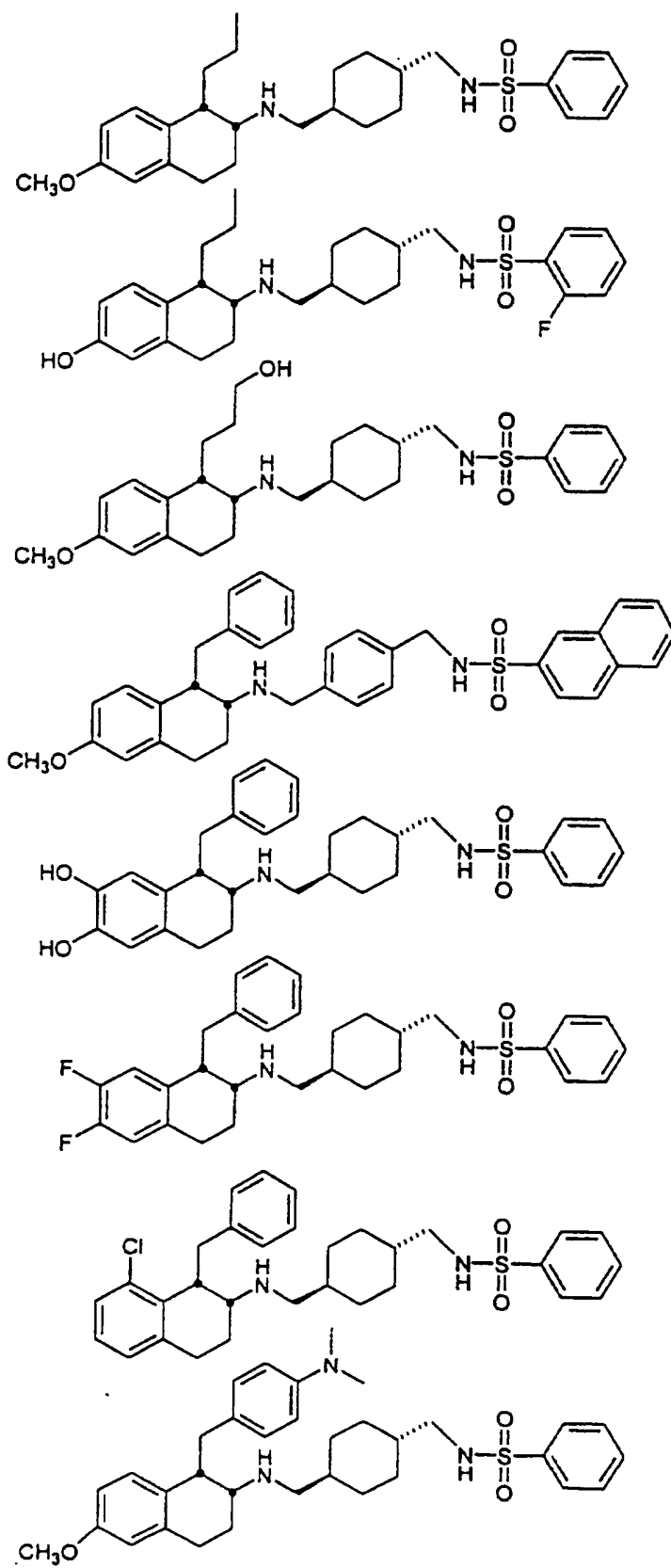


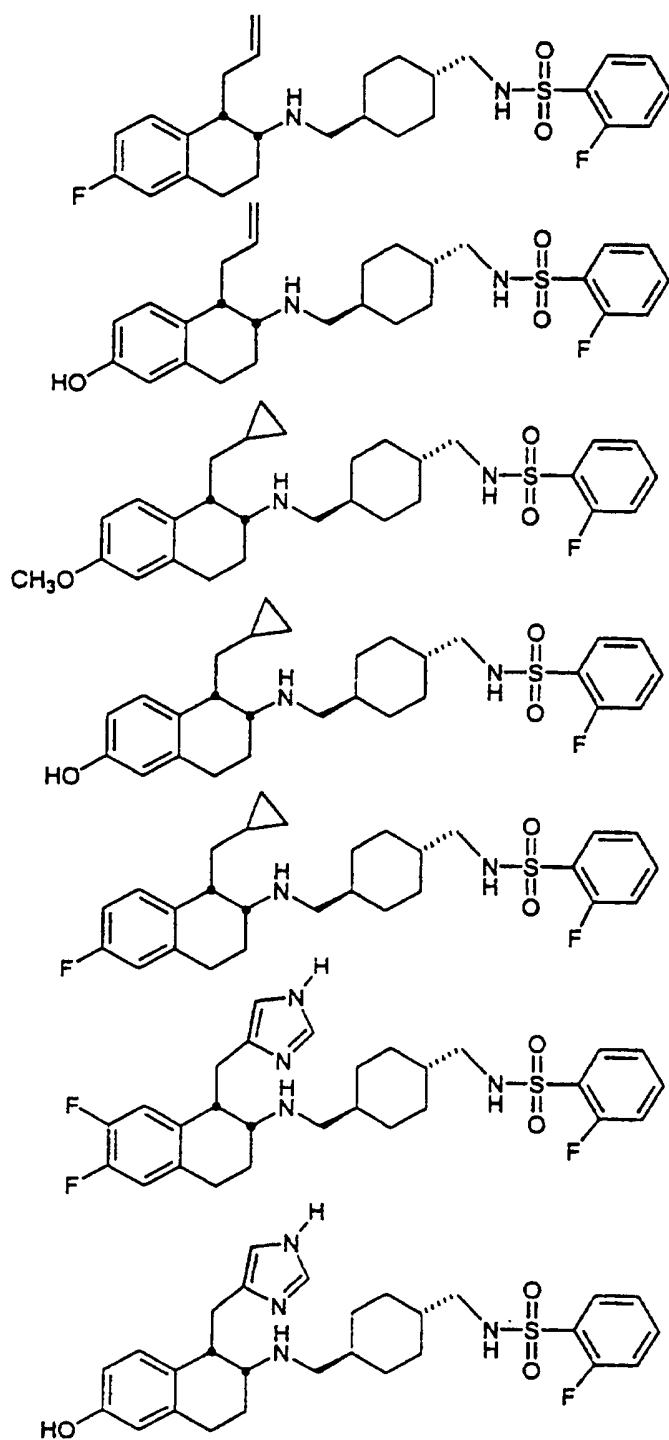


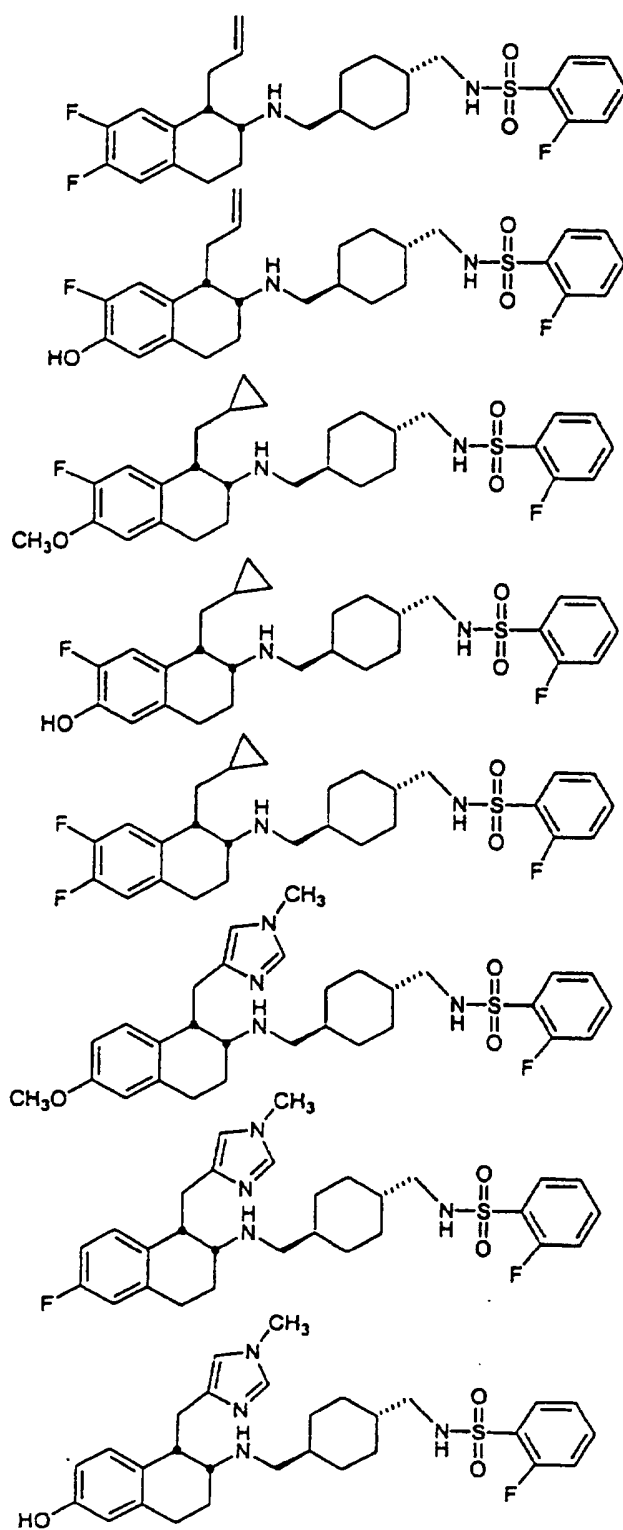


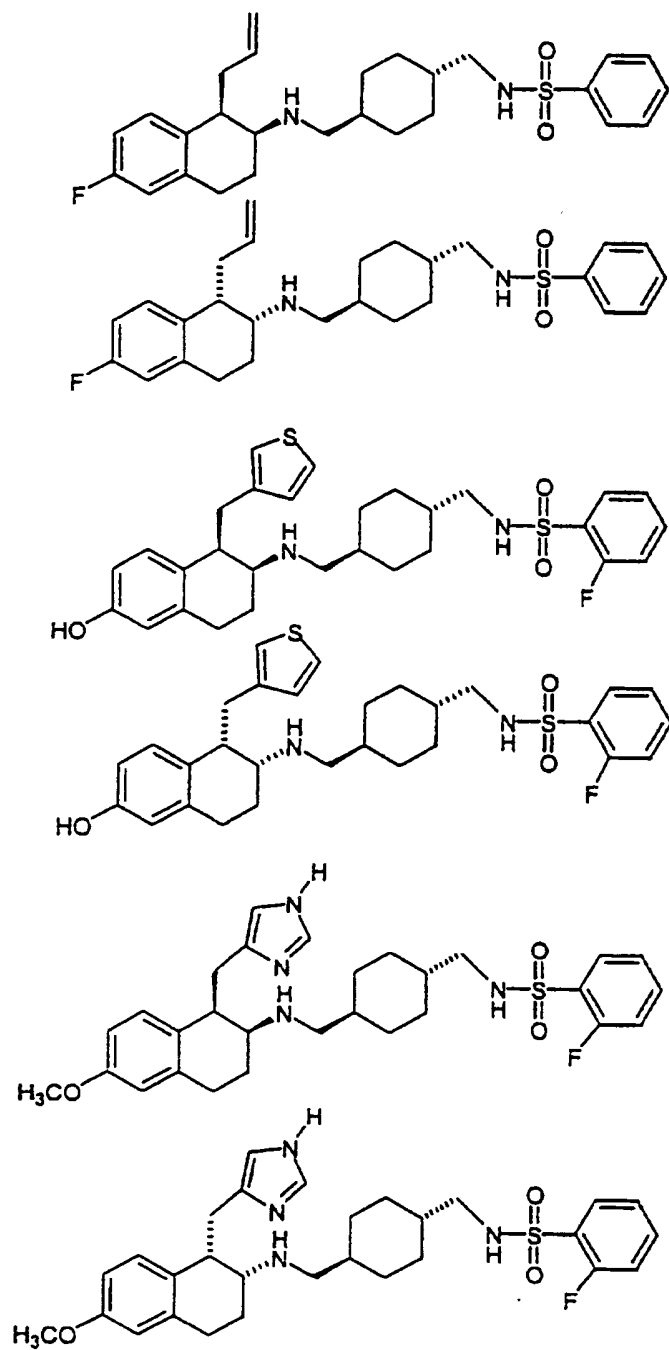












Подробно описание на изобретението

N-заместените аминотетралини с формула 1, които съставят това изобретение, са синтезирани посредством няколко различни химични синтези, както се показва в схеми 1-5; всеки метод на синтезиране се състои от няколко последователни химически операции, които могат да се обобщават съгласно описаното по-долу:

- вкарване на α -заместител в тетралоновото ядро

- конвертиране в съответния α -заместен- β -аминотетралин

- ацилиране на аминотетралина, или редукиционно аминиране на α -заместения- β -амино-тетралон

- редукия до регенерирана аминотетралинова система (ако е необходимо)

и/или

- сулфониране (ако е необходимо)

(манипулиране на защитната група може да е необходимо при различни етапи)

По принцип, предпочита се съответният продукт от всеки етап на метода да се отдели от другите съставни части на реакционната смес, да се подложи на пречистване преди използването му като изходен продукт за следващия етап. Техниките на отделяне характерно включват изпаряване, екстрахиране, утаяване и филтриране. Техниките на пречистване характерно включват колонна хроматография (Still, W. C. et al., Org Chem.. 1978, 43, 2921), тънкослойна хроматография, изкристилизиране и дестилиране. Структурата на крайните продукти, на междинните съединения и на изходните продукти се определят чрез спектроскопски, спектрометрични и аналитични методи, включващи ядрено магнитен резонанс (NMR), мас спектрометрия (MS) и течна хроматография (HPLC) (ВЕТХ). В описанията за получаването на съединенията съгласно това изобретение етилов етер, тетрахидрофуран и диоксан са общи примери за етерни разтворители; бензен, толуен, хексан и циклохексан са характерни въглеводородни разтворители, а дихлорметан и дихлоретан са представителни халогеновъглеводородни разтворители. В случаите, когато продуктът се изолира като кисела присъединителна сол, свободната база се получава пос-

редством техники, познати на специалистите в областта на техниката.

По-специално, подходящо заместен β -тетралон (II) си взаимодейства с арил, или хетероарил алдехид в присъствие на основа, каквато е пиперидин, в инертен халогеновъглеводороден, етерен, или въглеводороден разтворител, какъвто е бензен, от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава съответният α -бензилидинил- β -тетралон, или α -хетероарилметилиденил- β -тетралон (III). β -тетралонът (III) се разтваря в инертен въглеводороден, етерен, естерен, или алкохолен разтворител, като например метанол, и си взаимодействува с газ водород, от обикновено налягане до около 100 p. s. i. в присъствието на подходящ катализатор, като например паладий върху активен въглен. Реакцията протича при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава желаният α -заместен- β -тетралон продукт (IV) (Схема 1).

Алтернативен метод за получаване на α -заместени- β -тетралони (IV) включва взаимодействие на подходящо заместен β -тетралон (II) с основа, като например пиролидин в инертен халогеновъглеводороден разтворител, какъвто е бензен, в условия на Dean-Stark (отнемане на вода), или в алкохолен разтворител, какъвто е метанол, при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава енамин (V). Алкилиране на енамин (V) се извършва чрез взаимодействие с бензилов, хетероцикло-алкилов или алкилов халид в инертен разтворител, като например, ацетонитрил, при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава α -заместени- β -иминиева сол (VI). Хидролизирането на солта (VI), за да се получи желаният α -заместен- β -тетралинов продукт (IV) се осъществява посредством взаимодействие на (VI) с вода и минерална, или органична киселина, като например хлороводородна, или ледена оцетна киселина в инертен въглеводороден, етерен, алкохолен, или халогеновъглеводороден разтворител, или смес от тях, като метанол и дихлорметан (схема 1).

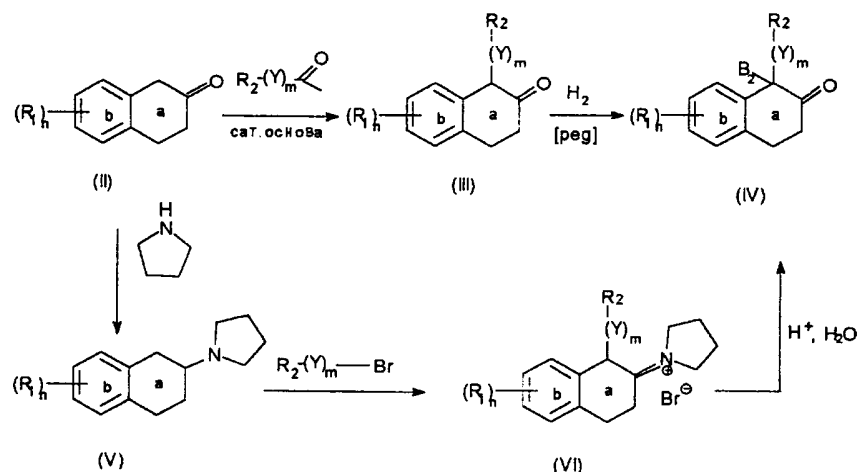


схема 1

α -заместените- β -тетралони (IV) се конвертират в съответните аминотетралини посредством взаимодействие с амониева сол, като например амониев ацетат, в присъствие на редуциращо средство, като например, натриев цианоборохидрат, например, в инертен халогеновъглеродороден, въглеродороден, етерен, или алкохолен, разтворител, като метанол, при което се получава

20

25

цис-аминотетралина (VII). В някои случаи транс-аминотетралинът (VII) също се образува като минимална част от продукта. Цис-аминотетралините (VII) също така могат да се изолират като кисели присъединителни соли, като им се действа с органична, или минерална киселина, като например трифлуороцетна киселина, или хлороводород на киселина, например (схема 2).

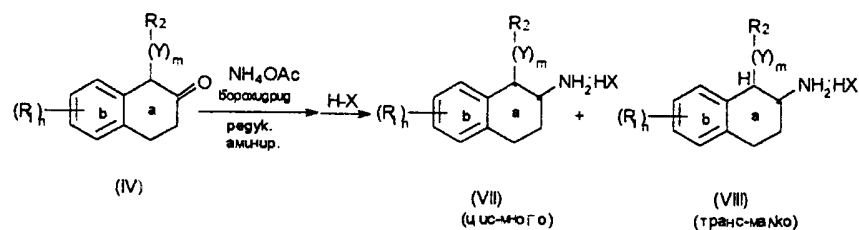


схема 2

Алтернативен метод за получаването на α -заместените- β -тетралини (VII) се състои във взаимодействие на подходящи α -заместени- β -тетралони с дибензиламин в инертен халогеновъглеродороден, етерен, алкохолен, или въглеродороден разтворител, като бензен, в условия на Dean-Stark (отнемане на вода), при което се получава енамин (IX). Алкилиране на енамин (IX) се осъществява посредством взаимодействие с бензилов, или хетероциклоалкилов халид в инертен разтворител като ацетонитрил, при температура от обикновена температура до температура

45

на кипене под обратен хладник, при което се получава α -заместени- β -иминиева сол (X). Иминиевата сол (X) се разтваря в инертен въглеродороден халогеновъглеродороден, етерен, или естерен разтворител, като етил ацетат, или алкохолен разтворител, като метанол, и взаимодейства с газ водород при налягане от обикновено налягане до 100 p.s.i. в присъствие на подходящ катализатор, като паладий върху активен въглен, при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава β -аминотетралин (VII) (Схема 3).

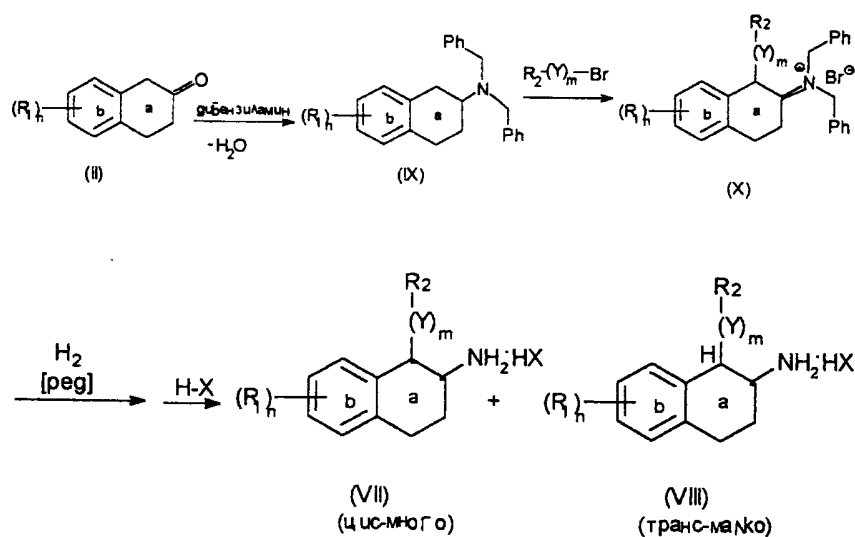


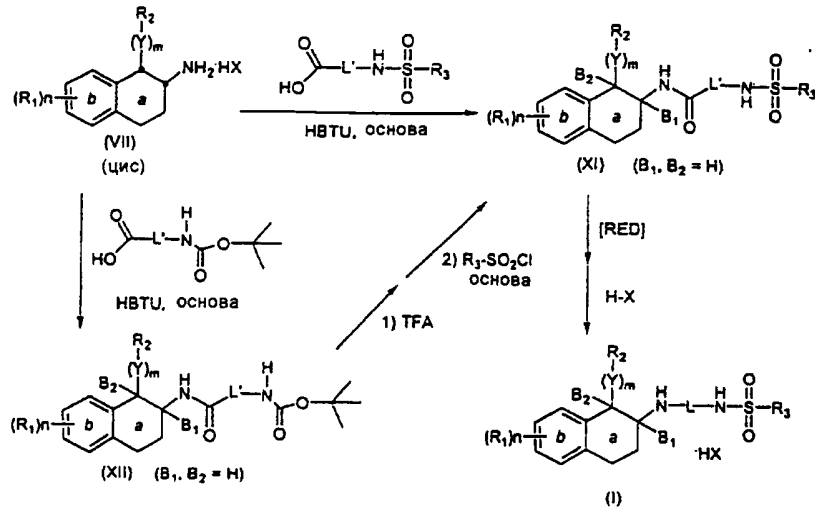
схема 3

Описаните по-горе β -аминотетралини се ацилират посредством подходящи методи на амидиране (виж Gross and Meienhofer, Eds., "The Peptides", Vols. 1-3, Academic Press, New 1979-1981). Карбоксилна киселина се конвертира до активиран естер посредством методи за присъединяване на пептиди, познати на специалистите в областта на техниката, и след това взаимодейства с аминотетрапин (VII), при което се получава съответният амиден продукт. Например, карбоксилна киселина, като транс-4-(2-нафтилсулфонамидо)метилциклохексан карбоксилна киселина, или 4-(трет-бутоксикарбонил)аминометилциклохексан карбоксилна киселина си взаимодейства с НВТУ (2-(1Н-бензотразол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурониев хекса-флуорофосфат и β -аминотетралин (VII) в присъствие на основа, като диизопропилетиламин, в инертен разтворител, какъвто е N,N-диметилформамид, при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава амид (XI), или (XII) съответно. Отцепването на ВОС (бутоксикарбонил) защитна група с трифлуороцетна киселина води до получаването на свободен амин, който се сулфонилира, като се получава амид (XI).

Алтернативно, на сулфонамидо-карбок-

силна киселина се действа с аминова база, като например триетиламин, в инертен въглеродороден, етерен, или халогеновъглеродороден разтворител, като дихлоретан, и след това следва взаимодействие с изобутил хлороформат, при температура от около -20°C до 80°C . След това тази смес си взаимодейства с β -аминотетралин (VII), в подходящ инертен разтворител, какъвто е дихлорметан, при температура от около -20°C до температурата на кипене под обратен хладник, при което се получава тетралинамид (XI).

N-заместените аминотетралинови съединения (I) съгласно изобретението се получават чрез редуциране на тетралинамид (XI), като си взаимодейства с подходящо редуциращо средство, каквото е боран-тетраhydroфуранов комплекс, или литиево алуминиев хидрид, в инертен въглеродороден разтворител, като например толуен, или в етерен разтворител, като например тетраhydroфуран, при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник. Крайният продукт може да се изолира като кисела присъединителна сол, след като му се действа с подходяща органична киселина, каквато е трифлуороцетна киселина, или с минерална киселина, каквато е хлороводородна киселина (схема 4).



$L' = L$ без $-CH_2-$

схема 4

Алтернативен метод за синтезирането на N-заместени аминотетралини (I) води до реакцията между подходящ α -заместен- β -тетралон (IV) и амин ($H_2N-L-MHSO_2R_3$) в присъствие на редуциращо средство, такова като натриев борохидрид, или натриев триацетохидроборохидрид, например, в инертен етерен, халогеновъг-

леводороден, или алкохолен разтворител, като ди-хлорметан, или метанол, съответно, при температура от обикновена температура до температура на кипене под обратен хладник, при което се получава желаният N-заместен амино-тетралинов продукт (I) (схема 5).

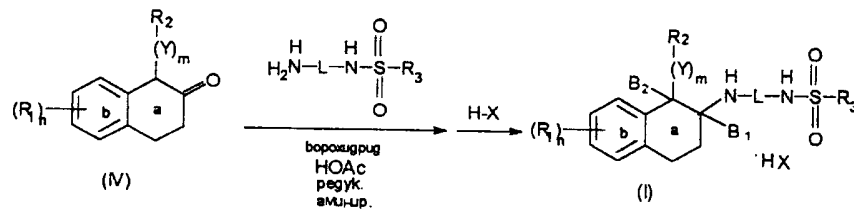


схема 5

В горните реакционни схеми, X е халогено, като хлоро, бром и йодо, а Ph е фенил.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери описват изобретението в големи подробности, и имат за цел да илюстрират изобретението, но без да го ограничават. Всички съединения се идентифицират чрез различни методи, включително ядрено магнитен резонанс, спектроскопия, мас спектрометрия и в

някои случаи, инфрачервена спектроскопия и елементен анализ. Данните от ядрено магнитния резонанс (300 MHz NMR) са в части на милион от тетра-метилсилан. Данните от мас спектрите са в единици маса/заряд (m/z). С изключение на случаите, когато се посочва друго, продуктите, които се използват в примерите се получават от лесно достъпни търговски източници, или се синтезират посредством стандартни методи, познати на специалистите в областта на техниката.

Пример 1

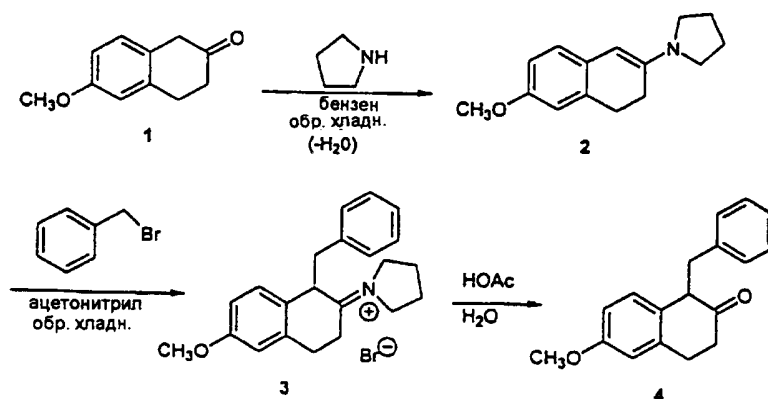
рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-метокси-1-(фенил-метил)-2-нафта-
нил]амино]метил]-4-циклохексил]метил]2-наф-
таленсулфонамид (10)

А. 6-метокси- β -тетралон 1 (3,0 g, 17,0 mmol)
се поставя в 250 ml облодънна колба и се раз-
тваря в бензен (90 ml). Прибавя се пирролидин
(2,4 ml, 28,8 mmol) при разбъркване и колбата
се продухва с аргон. Прикрепват се филтър на
Dean-Stark и кондензор за обратен хладник и
разтворът се нагрява при кипене под обратен
хладник в продължение на 67 h. След охлажда-
не разтворителят се отстранява във вакуум, при
което се получава енамин 2, под формата на
стъкловиден твърд продукт, който се използва в
следващите реакции без по-нататъшно пречист-
ване. MS (M⁺) 230; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,92 (m,
4H), 2,45 (t, 2H), 2,84 (1, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,79
(s, 3H), 5,11 (s, 3H), 6,65 (m, 2H), 6,81 (m, 1H).

В. Енамин 2 се разтваря в ацетонитрил (90 ml)
в 250 ml облодънна колба и към този разтвор се
прибавя при разбъркване бензил бромид (3,4 ml,
29 mmol). Колбата се продухва с аргон и се
прикрепя кондензор за нагряване при кипене под
обратен хладник. Разтворът се нагрява при кипене
под обратен хладник в продължение на 19 h.
След охлаждане разтворителят се отстранява във
вакуум, полученият оранжев стъкловиден твърд

продукт се разпрашава с етилов етер и се филт-
рира дотогава, докато се отстранят всичките сле-
ди от етил бромид. Получената иминиева сол 3
се използва в следващите реакции без по-ната-
тъшно пречистване. MS (M⁺) 320.

С. Иминиевата сол 3 от предишната реак-
ция се прехвърля в 500 ml Ерленмайерова колба
и към този разтвор се прибавят метанол (100 ml),
дихлорметан (50 ml), вода (50 ml), и ледена оцет-
на киселина (3 ml). Получената смес се продух-
ва с азот, запушва се и се разбърква в продъл-
жение на 14 h. Разтворителят се отстранява във
вакуум. Полученото масло се разтваря в етил аце-
тат (250 ml), и се разтваря във вода (4 x 100 ml).
Органичният екстракт се суши над магнезиев
сулфат, филтрира се и разтворителите се отстра-
няват във вакуум, при което се получава суров
маслообразен продукт. Този продукт се пречист-
ва посредством хроматография (силикагел коло-
на (размери 2,5 x 27 cm); 25 % етил ацетат: 75 %
хексан (v/v) като елуент). След изпаряване на
подходящите фракции, се получава 3,4-дихид-
ро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-(1H)-нафта-
ленон 4, под формата на гъсто жълто масло (2,13 g, 8,0
mmol). MS (M⁺) 267; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,43 -
2,60 (m, 3H), 2,75 - 2,81 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H),
3,68 (dd, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,58 - 6,51 (m, 5H),
7,15 (m, 3H). (фигура 1).



Фигура 1

Алтернативно, 3,4-дихидро-6-метокси-1-
(фенилметил)-2-(1H)-нафта-
ленон 4 се получава
както следва:

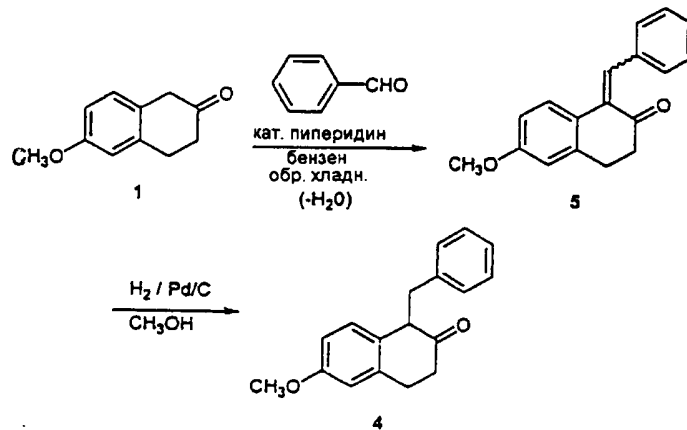
6-метокси- β -тетралон (1,0 g, 5,7 mmol) се
разтваря в бензен (25 ml) при разбъркване в об-
лодънна колба. Към разтвора се прибавя бен-
залдехид (0,60 ml, 5,9 mmol), след това и ката-

литичен пиперидин (0,014 ml, 0,14 mmol). Кол-
бата се продухва с аргон, и се прикрепва кон-
дензор за обратен хладник, снабден с филтър на
Dean-Stark. Разтворът се нагрява при кипене под
обратен хладник в продължение на 28 h и след
това се охлажда до стайна температура. Разтво-
рителят се отстранява във вакуум, при което се

получава тъмнооранжево масло. Суровият продукт се разтваря в етилов етер (100 ml) и след това се промива с 3N HCl (2 x 250 ml), вода (1 x 50 ml), и на края със солна луга (1 x 50 ml). Органичният екстракт се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и разтворителите се отстраняват във вакуум. Полученото масло се пречиства посредством колонна хроматография (силика гел колона (размери 5 x 25 cm); 25 % етил ацетат: 75 % хексан v/v) като елуент). След изпаряване на подходящите фракции, се получава 3,4-дихидро-6-метокси-1-(фенилметилиденил)-2-нафталенон 5, под формата на бледо жълто масло (0,70 g, 2,6 mmol), което се втвърдява при съхраняване на склад в хладилник. MS (MH⁺) 265; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,54 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,40-7,48 (m, 3H).

Съединение 5 (0,464 g, 1,8 mmol) се пос-

тавя в 250 ml колба на Пар за разклащане и се разтваря в етил ацетат (25 ml). Отделно, 10 % паладий върху активен въглен (0,029 g), се поставя в стъкленица, и към него се прибавя метанол (25 ml), с цел да се образува мътилка. След това този продукт внимателно се прибавя в колбата на Пар, и сместа се хидрогенира под налягане приблизително равно на 50 psi в продължение на 19 h. Реакционният разтвор се филтрира през набивка от целит. Разтворителят се отстранява във вакуум, и полученото масло се пречиства посредством колонна хроматография (силика гел колона (размери 2,5 x 26 cm); 25 % етил ацетат: 75 % хексан (v/v) като елуент). След изпаряване на подходящите фракции, се получава 3,4-дихидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-(1H)-нафталенон 4, под формата на мръснобяло масло (0,40 g, 1,50 mmol) (фигура 2).



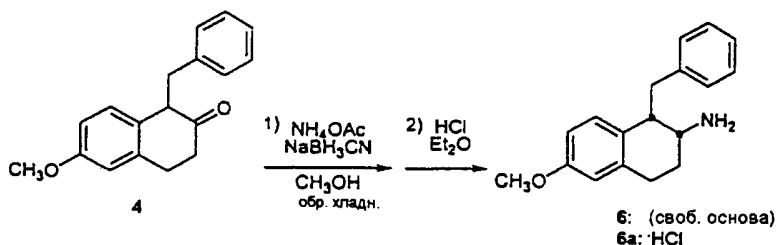
Фигура 2

D. Амониев ацетат (10,7 g, 138 mmol) се прибавя към разтвор на 3,4-дихидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2(1H)-нафталенон 4 (3,64 ml 13,6 mmol) в метанол (530 ml) в 1 L облодънна колба при енергично разклащане. Прибавя се натриев цианоборхидрид (4,29 g, 68,3 mmol) и колбата се продухва с аргон. Прикрепва се кондензор и разтворът се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 61 h. Разтворът се охлажда до стайна температура и разтворителят се отстранява във вакуум. Кремообразният твърд продукт се разтваря в смес от етилов етер (600 ml) и 0,1 M разтвор на натриева основа (225 ml). Водната фаза се отстранява, а органичните фази се промиват с допълнително

количество 0,1 M разтвор на натриева основа (1 x 225 ml), а след това с вода (1 x 225 ml). Комбинираните водни екстракти се връщат отново и се екстрахират с етилов етер (3 x 100 ml). Комбинираните органични екстракти се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава цис-1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафталенамин 6. Суровият продукт се разтваря в етилов етер (75 ml) и се прибавя излишък от 1 M хлороводород в етилов етер. Това води до утаяването на продукта под формата на HCl сол. Етиловият етер се отстранява във вакуум и всички буци се разчупват със шпатула. Прибавя се етил ацетат (25 ml), получената мътилка

се нагрива при кипене под обратен хладник, след това се охлажда до стайна температура. Твърдият продукт се филтрира и се изплаква с малки порции етил ацетат, и след това с етилов етер и се суши при аспириране, при което се получава цис-1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафтаденамин хидрохлорид 6а, под фор-

мата на мръснобял прах (2,13 g, 7,0 mmol). MS (MH⁺) 268; ¹H NMR (COCl₂) δ 2,05 - 2,30 (m, 2H), 2,50 - 2,60 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,00 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,02 - 7,16 (m, 5H), 8,53 (bs, 1H), 8,96(bs, 2H). (фигура 3).



Фигура 3

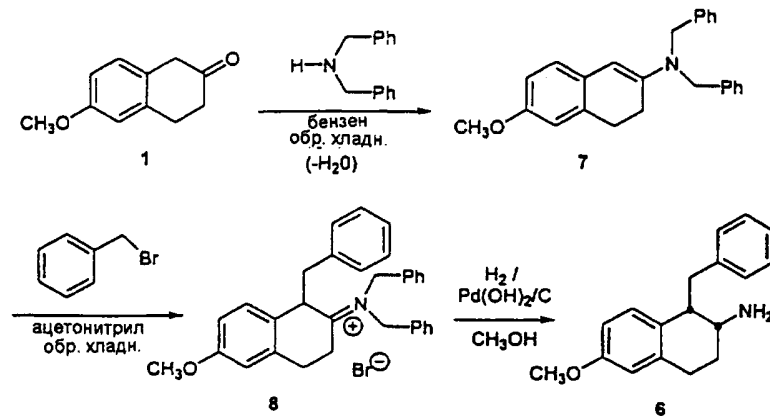
Алтернативно, цис-1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(фенил-метил)-2-нафтаденамин 6 се получава както следва:

6-метокси-2-тетралон 1 (2,0 g, 11,3 mmol) се разтварят в бензен (60 ml) в 100 ml облодънна колба при разбъркване. Прибавя се N,N-дибензиламин (10,7 ml, 12,5 mmol) и колбата се продухва с аргон. Прикрепва се филтър на Dean-Stark и кондензор, и разтворът се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 19 h. След охлаждане разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава енамин 7, който се използва в следващите реакции без по-нататъшно пречистване. MS (MH⁺) 356.

Енамин 7 се разтваря в ацетонитрил (60 ml) в 100 ml облодънна колба и се прибавя бензил бромид (1,5 ml, 12,6 mmol). Колбата се продухва с аргон и се прикрепва кондензор за кипене под обратен хладник. Разтворът се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 14 h. След охлаждане разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава иминиева сол 8, под формата на стъкловиден оранжево оцветен твърд продукт, който се използва без по-нататъшно пречистване. MS (MH⁺) 446.

Приблизително половината от иминиевата сол съгласно предхождащата реакция се прехвърля в 250 ml колба на Par Schaker с метанол

(50 ml). Отделно 10% паладий върху активен въглен (0,30 g), се поставя в стъкленица и към него се прибавя внимателно метанол (50 ml), с цел да се образува мътилка. Този продукт се прибавя към иминиевата сол и сместа се хидрогенира под налягане, приблизително равно на 50 psi в продължение на 17 h. Реакционният разтвор се филтрира през набивка от целит. Разтворителят се отстранява във вакуум. Полученото масло се разтваря в етил ацетат (300 ml), и този разтвор се промива с 0,2 M разтвор на натриева основа (2 x 125 ml), а след това с вода (1 x 100 ml). Водните слоеве се връщат обратно, за да се екстрахират с етил ацетат (1 x 50 ml). Комбинираните органични екстракти се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и разтворителите се отстраняват под вакуум. Полученото масло се пречиства посредством хроматография (силикагел колона (размери 5 x 28 cm), като най-напред се елуира с дихлорметан (400 ml), а след това с дихлорметан/ацетон/метанол (50:50:5) (v/v). След изпаряване на подходящите фракции се получава цис-1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафтаденамин 6 под формата на кафяво масло (0,37 g, 1,4 mmol). MS (MH⁺) 268; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (bs, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,80 - 3,07 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,52 - 6,67 (m, 3H), 7,10 - 7,30 (m, 5H) (фигура 4).



Фигура 4

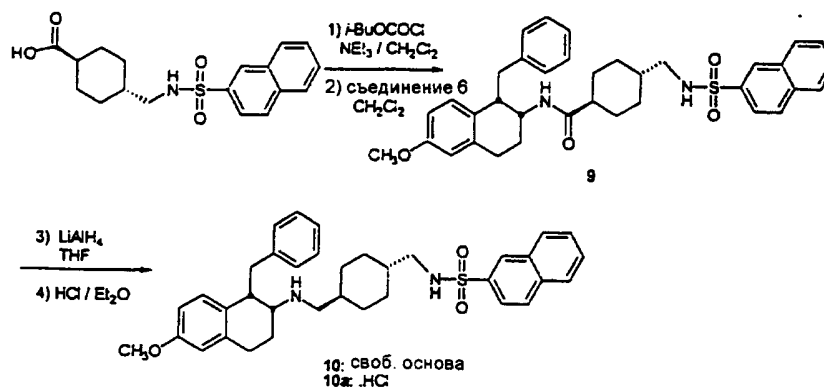
Е. Транс-4-(2-нафтилсулфонамидо)-метилциклохексан-карбоксилна киселина (0,394 g, 1,13 mmol) се поставя в 50 ml облодънна колба и се суспендира в дихлорметан (10 ml). Прибавя се триетиламин (0,32 ml, 2,3 mmol), което води до разтваряне. Прибавя се бавно изобутилхлороформиат (0,29 ml, 2,3 mmol), и сместа се разбърква в продължение на 1 h, образува се анхидридни видове. Цис-1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафталенамин 6 (0,364 g, 1,36 mmol) се разтваря в дихлорметан (10 ml) и този разтвор се прибавя към разтвора, прибавен по-горе. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 h при обикновена температура, като през това време се прибавя допълнително количество дихлорметан (50 ml). Тази смес се промива с 0,25 M разтвор на натриева основа (35 ml). Органичните слоеве се отделят, а водният слой се екстрахира с допълнително количество дихлорметан (2 x 25 ml). Органичните екстракти се комбинират и се промиват със солна луга (1 x 25 ml). Полученият остатък се пречиства посредством хроматография (силикагел колона (размери 2,5 x 26 cm), елуира се с градиент от: 100% дихлорметан (100 ml), 98:2 дихлорметан/ацетон (100 ml), 94:6 дихлорметан/ацетон (100 ml), след това с 90:10 дихлорметан/ацетон (100 ml). След изпаряване на подходящите фракции се получава [1 α ,2 α (транс)]-4-[[[2-нафталенилсулфонил)амино]-метил]-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафталенил]-циклохексанкарбоксамид 9 (0,314 g, 0,5266 mmol), под формата на мръснобял прах. MS (M⁺) 597; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,71 -0,85

(m, 2H), 1,25 - 1,38 (m, 3H), 1,69 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,43 - 2,63 (m, 3H), 2,79 - 2,966 (m, 3H), 3,11 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,82 - 3,92 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,97 (app d, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,85 (app d, 2H), 8,05 (app d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Ф. Амид 9 от предишната реакция (0,282 g, 0,473 mmol) се суспендира в тетраhydroфуран (20 ml) в 50 ml облодънна колба, и се прибавя разтвор на литиево-алуминиев хидрид (1,4 ml от 1 M разтвор на THF). Колбата се продухва с аргон и се прикрепва кондензор. Реакционната смес се нагрява при кипене под обратен хладник, и по време на реакцията се прибавя още разтвор на LAH (2,5 ml) и още THF (20 ml). След като се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 50 h, реакцията се охлажда до стайна температура, и се прибавя излишък от етил ацетат, за потушаване на оставащия LDH. Разтворът се филтрира през целит, за да се отстранят минералните соли. Разтворителите се отстраняват във вакуум. Суровият продукт се разтваря в етил ацетат (150 ml) и се промива с 1 M солна киселина (2 x 50 ml). Органичният екстракт се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и разтворителите се отстраняват във вакуум. Прибавя се излишък от етерен хлороводород (приблизително 15 ml от 1 M разтвор) и разтворителите и излишъкът от HCl се отстраняват във вакуум. Продуктът се прекристализира из етил ацетат (15 ml)/ацетон (19 ml), при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафталенил]-амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-нафталенсулфонамид хидрохлорид 10a (0,082 g, 0,132 mmol), под фор-

мата на бял прах. MS (MH⁺) 583; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,82 - 1,07 (m, 4H), 1,39 (m, H), 1,64 - 1,96 (m, 5H), 2,17 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,83 - 3,12 (m, 6H), 3,47 (m, 1H),

3,64 (s, 3H), 5,84 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,68 (app s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (app d, 1H), 8,05 (app d, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,95 (bs, 2H). (фигура 5).



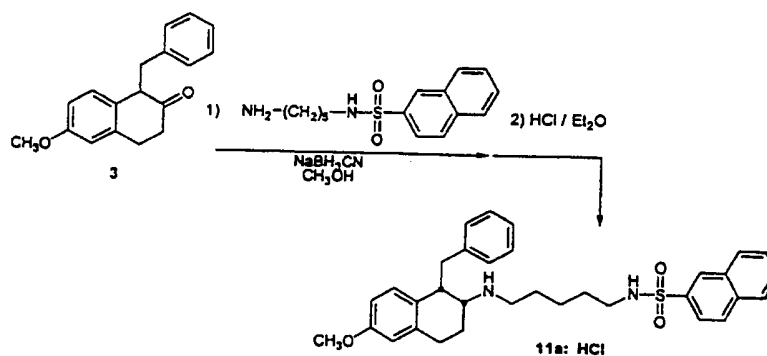
фигура 5

Пример 2.

Рац-[1α,2α(транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-метокси-1-(фенил-метил)-2-нафтале-
нил]-амино]метил]-4-циклохексил]метил]-ами-
но]-5-пентил] 2-нафтагенсулфонамид (11)

3,4-дихидро-6-метокси-1-(фенилметил)-
2(1H)-нафтагенон 4 (0,136 g, 0,511 mmol) се раз-
тваря в метанол (5 ml) в 20 ml флакон със запу-
шалка на винт, снабден с бъркалка. След разт-
варянето се прибавя 1-амино-5-(2-нафталенилсул-
фонамино)пентал хидрохлоридна сол (0,170 g,
0,517 mmol), а след това и натриев цианоборо-
хидрид (0,098 g, 1,60 mmol). Флаконът се про-
духва с азот и се затваря. Разбъркването про-
дължава 17 h, след което се прибавят дихлор-
метан (25 ml) и наситен разтвор на натриев би-
карбонат (25 ml). Органичните слоеве се отде-

20 лят, а водният слой се екстрахира с дихлорме-
тан (2 x 25 ml). Органичните екстракти се ком-
бинират и се промиват със солна луга (1 x 25
ml), сушат се над магнезиев сулфат, филтрират
се и разтворителите се отстраняват във вакуум.
25 Суровият продукт се пречиства посредством
хроматография (силикагел колона (размери 2,5
x 17 cm); 25% дихлорметан: 75% ацетон (v/v)
като елуент). След изпаряване на подходящите
фракции продуктът се разтваря в етилов етер и
се прибавя 1 M хлороводород в етилов етер, за
30 да се утаи -[1α,2α(транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафтале-
нил]амино]-5-пентил]-2-нафтагенсулфонамид
11a (0,036 g, 0,062 mmol), под формата на мръс-
35 нобял прах. MS (MH⁺) 543; (фигура 7).



Фигура 7

Пример 3.

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(3-пиридинилнилметил)-2-нафталениламино]метил]-4-циклохексил]метил]амино]-2-нафталенсулфонамид (18)

А. 6-метокси- β -тетралон 1 (2,0 g, 11,3 mmol) и диизопропилетиламин (0,20 ml, 1,1 mmol) се разтварят в бензен (60 ml) при разбъркване в 100 ml облодънна колба. Прибавя се 3-пиридилкарбоксалдехид (1,1 ml, 11,7 mmol) и реакционният съд се продухва с аргон, и се прикрепват филтър на Dean-Stark с кондензор за нагряване под обратен хладник. Сместа се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 19 h. След охлаждане HPLC анализ показва, че не са се образували продукти. Прибавя се пиперидин (0,094 ml, 1,1, mmol) в това време, и нагряването под обратен хладник продължава 23 h. Разтворителите се изпаряват във вакуум, при което се получава стъклообразен твърд продукт. Извършва се пречистване посредством хроматография (силикагел колона (размери 5 x 29 cm), елуиране с градиент от : 100 % хексан (400 ml), 75 %: 25 % хексан/етил ацетат (v/v) (400 ml), 50 %/50 % хексан/етил ацетат (v/v) (400 ml), 25 %/75 % хексан/етил ацетат (v/v) (400 ml), и накрая със 100 % етил ацетат). След изпаряване на подходящите фракции се получава 3,4-дихидро-6-метокси-1-((3-пиридинил)-метиленил)-2(1H)-нафталенон 12 (1,484 g, 5,59 mmol), под формата на оранжево масло, което се втвърдява при съхраняване в хладилник). MS (M^{H+}) 266; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,67 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H).

В. Полученият по-горе нафтален-2-он 12 (1,442 g, 5,44 mmol) се разтваря в абсолютен етанол (50 ml) и се прехвърля в 250 ml колба на Пар за хидрогениране. Отделно внимателно се прибавя етанол към 10 % паладий върху активен въглен (0,020 g), и тази суспензия се прибавя в колбата на Пар. Сместа се хидрогенира при налягане от 50 psi в продължение на 16 h. Катализаторът се отстранява чрез филтриране през целит. Спектроскопско изследване показва наличието на малко изходен продукт и поради това се прибавя още паладиев катализатор (0,081 g), към етаноловия разтвор и хидрогенирането се повтаря в продължение на 20 h. След това катализаторът се отстранява чрез филтриране през

целит. След отстраняване на разтворителите във вакуум се получава 3,4-дихидро-6-метокси-1-((3-пиридинил)-2(1H)-нафталенон 13 под формата на оранжево масло, което се използва в следващия етап без по-нататъшно пречистване. MS (M^{H+}) 268.

С. Полученият по-горе нафтален-2-он 13 се разтваря в метанол (275 ml) в 1 l облодънна колба. Прибавя се амониев ацетат (4,27 g, 55,4 mmol) към разбърквания метанолов разтвор и се оставя до пълното разтваряне преди да се продължи по-нататък. След това към метаноловия разтвор се прибавя натриев цианоборохидрид (1,703 g, 27,5 mmol). Реакционният съд се продухва с азот и разтворът се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 18 h. След това разтворителите се отстраняват във вакуум, при което се получава жълто оцветен твърд продукт, който се разтваря в етилов етер (500 ml) и 0,1 M разтвор на натриева основа (275 ml). Органичният слой се отстранява и се промива с допълнително количество 0,1 M разтвор на натриева основа (275 ml) и с вода (250 ml). Комбинираните промивни води се връщат отново за екстрахиране с етилов етер (3 x 100 ml). Органичните екстракти се комбинират и се сушат над натриев сулфат. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се извлича с етилов етер и минимално количество дихлорметан. Прибавя се излишък от 1 M хлороводород в етилов етер и се образува червеникавокафява утайка. Разтворителите се отстраняват във вакуум, а полученият твърд продукт се разпрашава с етер и се суши във вакуум до получаването на 1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(3-пиридинилнилметил)-2-нафталениламин бисхидрохлорид 14, под формата на червеникавокафяво-оранжев твърд продукт (1,208 g, 3,54 mmol). MS (M^{H+}) 269; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,95 -2,20 (m, 2H), 2,68 - 3,29 (m, 4H), 3,30 - 3,48 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,68 - 8,89 (m, 5H).

D. 2-нафталениламин 14 (1,193 g, 3,50 mmol) се разтваря в N,N-диметилформамид (30 ml) в 100 ml облодънна колба, и към разтвора се прибавя диизопропилетиламин (2,0 ml, 11,5 mmol.). Прибавя се N-(трет-бутоксикарбонил)аминометил-циклохексан карбоксилна киселина (0,912 g, 3,54 mmol), и след това HBTU (1,336 g, 3,52 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение

на 2 h, и след това се излива във вода (400 ml). Получава се фина утайка, която се отделя чрез центрофугиране, и след това отдекантиране, прибавя се свежа вода и отново се центрофугира, последвано от крайното отдекантиране. Оставащият продукт се суши във вакуумна сушилна и след това се пречиства посредством хроматография (силикагел колона (5x17 cm), елуиране с градиент от: 75 % хексан/етил ацетат (v/v) (300 ml), 50 % хексан/етил ацетат (300 ml), 25 % хексан/етил ацетат (300 ml), и накрая 100 % етил ацетат. След изпаряване на подходящите фракции полученият жълт твърд продукт се разпръсква с етилов етер и след това се суши във вакуумна сушилна, при което се получава [1 α , 2 α (транс)]-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил]-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(3-пиридинилметил)-2-нафталенил]-циклохексанкарбоксамид 15 (0,629 g, 1,24 mmol). MS (M^{H+}) 508; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,82 - 1,04 (m, 2H), 1,31 - 1,54 (m, 13H), 1,70 - 2,02 (m, 7H), 2,80 - 3,04 (m, 6H), 3,35 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,58 - 6,77 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,48 (d, 1H).

Е. Полученият по-горе карбоксамид 15 (0,603 g, 1,19 mmol) се суспендира в 100 ml диксан в 250 ml облодънна колба. Докато се охлажда в ледена баня, през разтвора барбутира газ хлороводород, докато се насити. Разтворителите се отстраняват във вакуум и оставащият продукт се разтваря в метанол, и се прибавя излишък от етерен хлороводород. Разтворителите се отстраняват във вакуум и оставащият продукт се разпръсква с етилов етер и се филтрира. Полученият мръснобял хигроскопичен твърд продукт се суши при 40°C във вакуумна сушилна, при което се получава [1 α , 2 α (транс)]-4-(аминометил)-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(3-пиридинилметил)-2-нафталенил]-циклохексанкарбоксамид бис-хидрохлорид 16 (0,502 g, 1,04 mmol). MS (M^{H+}) 408; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,80 - 1,03 (m, 2H), 1,19 - 1,42 (m, 2H), 1,44 - 1,89 (m, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,56 - 2,70 (m, 2H), 2,71 - 3,01 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 6,58 - 6,63 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,87-8,11 (m, 5H), 8,22 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, 1H).

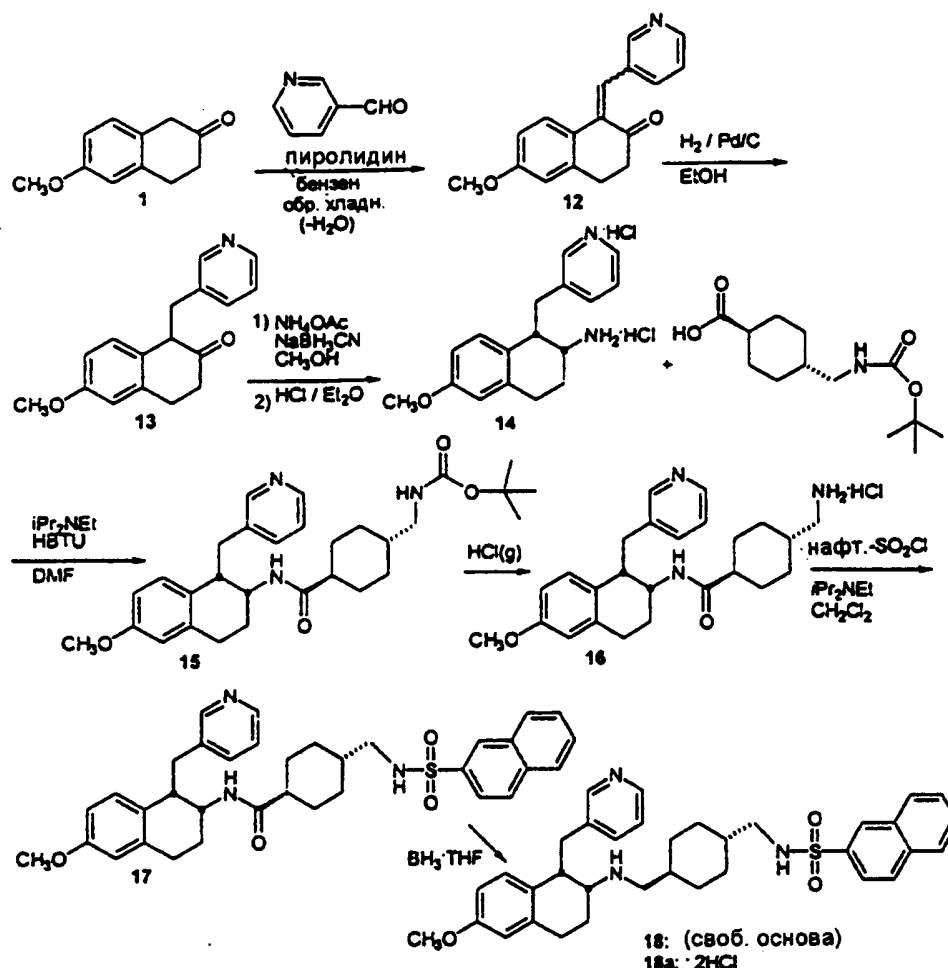
Ф. Полученият по-горе амин хидрохлорид 16 (0,102 g, 0,212 mmol) се смесва с дихлорметан (13 ml) и диизопропилетиламин (0,125 ml,

0,718 mmol). Към сместа се прибавя 2-нафтилсулфонилхлорид (0,048 g, 0,212 mmol), разтворен в дихлорметан (12 ml). Полученият разтвор се разбърква в продължение на 1 h, след което разтворителите се отстраняват във вакуум. Остатъкът се разтваря в дихлорметан (75 ml) и тази смес се промива с 0,1 M разтвор на натриева основа (2 x 55 ml) и с вода (1 x 50 ml). Органичните части се сушат над магнезиев сулфат и разтворителите се отстраняват във вакуум, при което се получава [1 α , 2 α (транс)]-4-(аминометил)-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(3-пиридинилметил)-2-нафталенил]-циклохексанкарбоксамид бис-хидрохлорид 16 (0,502 g, 1,04 mmol). MS (M^{H+}) 598.

Г. Полученият по-горе карбоксамид 17 (0,119 g, 0,199 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (15 ml) в 100 ml облодънна колба. Прибавя се борантетраhydroфуран (2,00 ml от 1 M разтвор, 2,00 mmol). Получената смес се разбърква в продължение на 3 h при стайна температура, като през това време се установява, че реакцията протича много слабо (ВЕТХ). Прикрепя се кондензор за нагряване под обратен хладник и разтворът се нагрява под обратен хладник в продължение на 1 h. След охлаждане на разтвора се прибавя вода (2 ml), за потушаване на излишния боран. След това разтворителите се отстраняват във вакуум. Към остатъка се прибавя солна киселина (15 ml от 6 M разтвор) и тази смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 30 min. Разтворът се охлажда и се прибавят дихлорметан (100 ml) и 1 M разтвор на натриева основа (100 ml). Органичните екстракти се отстраняват, а водният слой се промива с дихлорметан (2 x 100 ml). Органичните екстракти се комбинират и се сушат над магнезиев сулфат, а разтворителите се отстраняват във вакуум. Прибавя се етилов етер (100 ml) с достатъчно метанол, за да стане свободната база разтворима. Прибавя се излишък от хлороводород, и разтворителите се отстраняват във вакуум. Продуктът се разпръсква с етилов етер и се суши във вакуумна сушилна, при което се получава [1 α , 2 α (транс)]-N-[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(3-пиридинилметил)-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-нафталенсулфонамид бис-хидрохлорид 18a (0,110 g, 0,167 mmol). MS (M^{H+}) 584; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,70 - 1,03 (m, 4H), 1,19 - 1,44 (m, 2H), 1,65 - 1,87

1,88 -2,02 (m, 2H), 2,07 - 2,30 (m, 2H), 2,64 (dd, 2H), 2,69 - 3,19 (m, 4H), 3,33 - 3,62 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,82 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H),

7,63 - 7,88 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,08 (br, 1H) (фигура 8).



Фигура 8

Пример 4.

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-3-фенилметил]-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил]-2-флуоробензенсулфонамид (26)

А. 3,4-дихидро-6-флуоро-2(1H)-нафтале-
нон се получава, като се използва модифицира-
ният метод на Stjernlof, P.; et al. (J. Med. Chem.
1995, 38, 2202). Разтвор от 4-флуорфенилоцет-
на киселина (10,0 g, 64,9 mmol) и тионилхлорид
(11,8 ml, 0,162 mol) в 1,2-дихлоретан (150 ml) се нагрява при кипене под обратен хладник в

40 продължение на 4 h, в 500 ml облодънна колба.
Разтворителят се отстранява във вакуум. Оста-
тъкът се разтваря в 1,2-дихлоретан и разтвори-
телят се отстранява във вакуум (за да се отстра-
ни излишният тионилхлорид). Остатъкът се раз-
тваря в дихлорметан (50 ml) и разтворът се при-
бавя на капки, в продължение на 20 min, към
охладена суспензия от алуминиев хлорид (21,6 g,
162 mmol) в дихлорметан (250 ml) при -10 до
-50°C. Суспензията се разбърква при -10°C в
50 продължение на 10 min. През суспензията се
пропуска да барбутира бързо етилен в продъл-

жение на 20 min при -10 до -50°C. Барбутирането продължава при много малка скорост на потока в продължение на следващите 2 h, като температурата се поддържа на -50°C. Реакционната смес се погасява с лед (100 g) и органичният слой се отделя и се промива двукратно с вода и веднъж с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният разтвор се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава суров тетралон (13,2 g), под формата на жълт твърд продукт. Тетралонът се използва без да се пречиства в следващата реакция, въпреки че част от суровия продукт се прекристализира из хексан, при което се получава 3,4-дихидро-6-флуоро-2(1H)-нафталенон, под формата на безцветен твърд продукт (~ 50 % възстановяване). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,55 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,54 (s, 2H), 6,85 - 6,97 (m, 2H) и 7,05-7,12 (m, 1H).

В. Пирролидин (1,78 ml, 21,4 mmol) се прибавя към разтвор на 3,4-дихидро-6-флуоро-2(1H)-нафталенон (3,2 g, 19,5 mmol) в бензен (40 ml) в 100 ml облодънна колба и полученият разтвор се нагрива при стайна температура в продължение на 1 h. Разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се разтваря в 1,2-дихлоретан и разтворителят се отстранява във вакуум (за да се отстрани излишният пирролидин). Суровият продукт, 6-флуоро-2-(пирролидин-1-ил)-3,4-дихидронафтален 19 се използва без да се пречиства в следващия етап.

С. Бензил бромид (2,8 ml, 23,4 mmol) се прибавя към разтвор на суровия енамин 19 (19,5 mmol) в ацетонитрил (60 ml) в 100 ml облодънна колба и полученият разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 1,5 h. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът изкрисализира из горещ тетраhydroфуран. Суспензията се охлажда и иминиевата сол 20 се събира чрез филтриране, при което се получава бял твърд продукт, 4,4 g (58 %). MS m/e (M⁺) 584; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,70 - 2,03 (m, 4H), 2,91 - 3,13 (m, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,38 - 3,61 (m, 2H), 3,81 - 3,93 (m, 1H), 3,96 - 4,07 (m, 1H), 4,13 - 4,27 (m, 1H), 4,52 (t, 1H), 6,87 - 7,02 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H) и 7,20 - 7,32 (m, 2H).

Д. Иминиевата сол 20 (4,4 g, 11,3 mmol) се смесва с оцетна киселина (5 ml, 87,3 mmol), дихлорметан (50 ml), вода (50 ml) и метанол

(100 ml) в 100 ml облодънна колба и се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h. Образуваият се органичен слой се отделя, а водният слой се екстрахира с дихлорметан. Органичните екстракти се комбинират, промиват се двукратно с вода и веднъж с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и след това се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава 3,4-дихидро-6-флуоро-1-(фенилметил)-2(1H)-нафталенон 21, под формата на червеникавокафяво масло, 3,0 g (100 %). Този продукт се използва без да се пречиства в следващия етап.

Е. Разтвор от 3,4-дихидро-6-флуоро-1-(фенилметил)-2(1H)-нафталенон 21, получен по-горе (2,9 g, 11,4 mmol), се разтваря в метанол (50 ml) в 250 ml облодънна колба. Прибавя се амониов ацетат (13,2 g, 0,171 mmol) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 10 min. Прибавя се натриев цианоборохидрид (3,58 g, 57 mmol) и полученият разтвор се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 1 час. Разтворителят се отстранява във вакуум, а на остатъка се действа с воден разтвор на натриев хидроксид (50 ml от 1 N разтвор). Продуктът се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 ml) и се промива двукратно с вода, и се суши над натриев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се разтваря в диетилов етер (50 ml) и му се действа с етерна солна киселина (15 ml от 1 N разтвор), при което се получава утайка от твърд продукт. Този продукт се събира чрез филтриране, промива се с диетилов етер и се суши във вакуум, при което се получава цис-1,2,3,4-тетраhydro-6-флуоро-1-(фенилметил)-2-нафталенамин хидрохлорид 22, под формата на бледорозов твърд продукт (1,6 g, 48 %). MS m/e (MH⁺) 256; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,96 - 2,13 (m, 2H), 2,40 (t, 1H), 2,82 - 3,12 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 3,47 - 3,60 (br m, 1H), 5,98 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,18 - 7,30 (m, 3H), 8,64 (br s, 3H).

Ф. цис-1,2,3,4-тетраhydro-6-флуоро-1-(фенилметил)-2-нафталенамин хидрохлорид 22 (0,96 g, 3,29 mmol) се разтваря в N,N-диметилформамид (50 ml) в 250 ml облодънна колба, при разбъркване. Прибавя се диизопропилетиламин (1,30 ml, 7,46 mmol), а след това и 4-(третбутоксикарбонил)аминометил-циклохексан кар-

боксилна киселина (0,85 g, 3,31 mmol). Към този разтвор при разбъркване се прибавя бавно НВТУ (1,25 g, 3,29 mmol). Колбата се продухва с аргон, затваря се, и се разбърква в продължение на 3 h. Тогава реакционният разтвор се излива в 500 ml вода. Веднага се получава утайка и тази мътилка се разбърква в продължение на една нощ. След това твърдият продукт се филтрира и се промива с допълнително количество вода. Подава се въздух над твърдия продукт, докато стане почти сух. Твърдият продукт се прибавя към метанол (15 ml) и твърдо-течната смес се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на няколко минути. След охлаждането на разтвора до стайна температура, твърдият бял продукт се отфилтрира от оранжево-кафявата течност. Филтратът се изпарява бавно, като при това се получава втори добив от бял твърд продукт, който се филтрира, както и предишния, и се смесва с него. Този твърд бял продукт се суши във вакуум, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-4-[[трет-бутоксикарбонил)-амино]метил]-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-флуоро-1-(3-фенил-метил)-2-нафтаденил]-циклохексанкарбоксамид 23 (1,28 g, 2,59 mmol). MS m/e (M^{H+}) 256; ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,79 - 1,00 (m, 2H), 1,23 - 1,53 (m, 12H), 1,70 - 2,08 (m, 7H), 2,75 - 3,03 (m, 6H), 3,37 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,67 - 6,87 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 3H).

G. Полученият по-горе карбоксамид 23 (1,28 g, 2,58 mmol) се разтваря в диоксан (150 ml) в 250 ml облодънна колба и се охлажда в ледена баня. Към получената твърдо-течна смес се прибавя излишък от газ хлороводород, до насищане. Бистрият разтвор след това се загрива до стайна температура и се разбърква, докато изходният продукт напълно се свърже (BETX). Разтворителите се отстраняват във вакуум, а полученият твърд продукт се разпрашава с диетилов етер, при което се получава бял твърд продукт, който след филтриране и сушене във вакуум дава [1 α ,2 α (транс)]-4-(аминометил)-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-флуоро-1-(фенилметил)-2-нафтаденил]-циклохексанкарбоксамид хидрохлорид 24. MS m/e (M^{H+}) 395; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,84 - 1,05 (m, 2H), 1,28 - 1,49 (m, 2H), 1,50 - 1,62 (m, 1H), 1,65 - 2,04 (m, 6H), 2,09 - 2,27 (m, 1H), 2,51 - 2,59 (m, 1H), 2,60 - 2,73 (m, 2H), 2,77 - 3,04 (m, 3H), 3,12 - 3,26 (m, 1H),

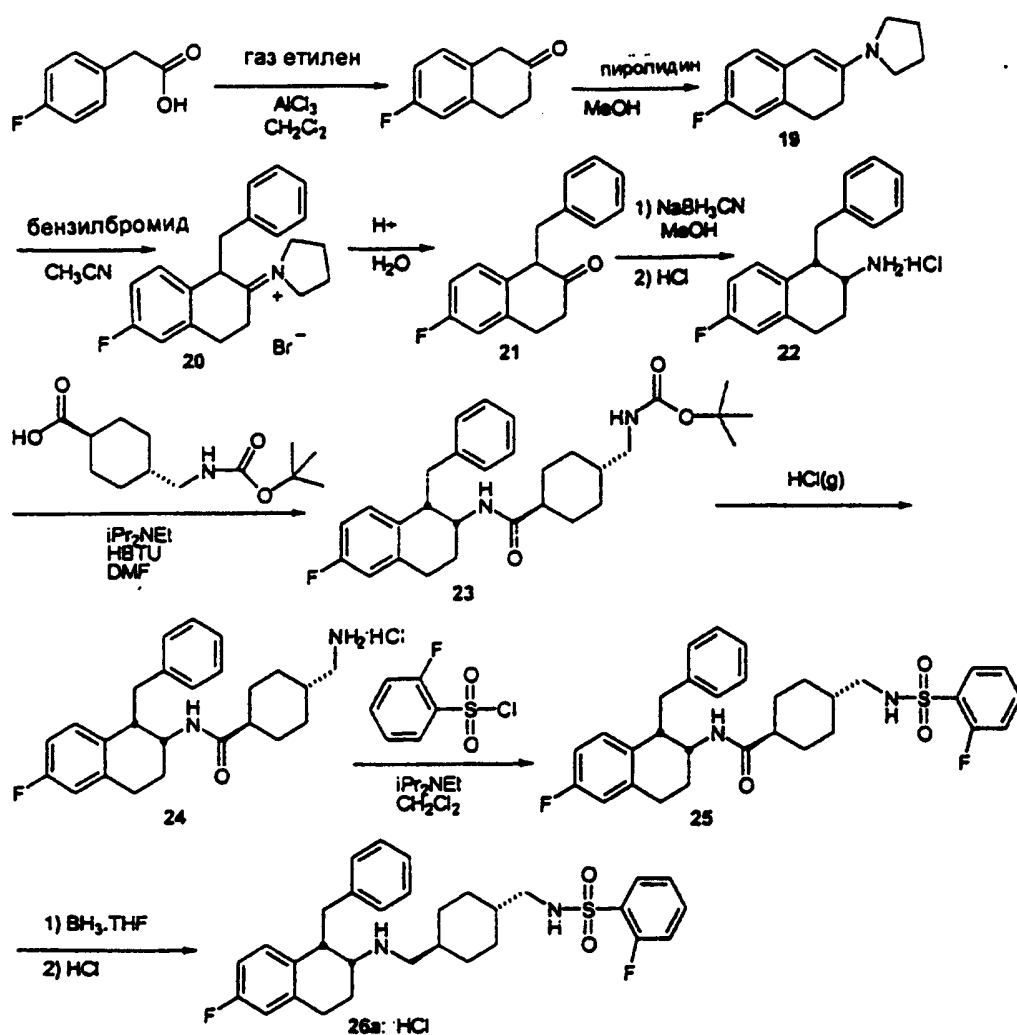
3,38 - 3,92 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,73 (dt, 1H), 6,89 - 7,05 (m, 3H), 7,13 - 7,32 (m, 3H), 7,88 (br, 3H), 7,97 (d, 1H).

5 H. Нафтаденил карбоксамидът 24 (0,087 g, 0,20 mmol) се разтваря в дихлорметанов разтвор (15 ml) на диизопропилетиламин (0,080 ml, 0,46 mmol) при разбъркване в 100 ml облодънна колба. Прибавя се разтвор от 2-флуорбензенсулфонилхлорид (0,045 g, 0,23 mmol) в дихлорметан (15 ml). Реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава стъклообразен безцветен продукт. Този продукт се разтваря в дихлорметан (100 ml) и разтворът се промива с 0,1 M разтвор на натриева основа (2 x 55 ml), и след това с вода (1 x 50 ml). Органичните продукти се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и разтворителите се отстраняват във вакуум, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-4-[[2-флуорбензенсулфонил)-амино]метил]-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-флуоро-1-(фенилметил)-2-нафтаденил]-циклохексанкарбоксамид 25 (0,110 g, 0,199 mmol), под формата на червеникавокафяв прах. MS m/e (M^{H+}) 553; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,71 - 0,91 (m, 2H), 1,18 - 1,43 (m, 3H), 1,61 - 1,81 (m, 5H), 1,85 - 2,00 (m, 1H), 2,03 - 2,19 (m, 1H), 2,51 (m, 1H, наблюдавано чрез DMSO), 2,71 (t, 2H), 2,79 - 3,03 (m, 3H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,72 (dt, 1H), 6,86 - 7,02 (m, 3H), 7,08 - 7,29 (m, 3H), 7,33 - 7,52 (m, 2H), 7,65 - 7,77 (m, 1H), 7,79 (dt, 2H), 7,84 - 7,99 (m, 2H).

I. Полученият по-горе карбоксамид 25 (0,110 g, 0,199 mmol) се разтваря в THF (15 ml) и при разбъркване се прибавя борантетрахидрофуранов комплексен разтвор (1M в THF, 2,0 ml 2,00 mmol). Разтворът се продухва с азот и след това се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 1 h. След охлаждане до стайна температура към разтвора се прибавя на капки вода (2 ml) при разбъркване и разтворителите се отстраняват във вакуум, при което се получава бял филм. Към този продукт се прибавя солна киселина (15 ml 6 M разтвор) и сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение приблизително на 30 min. След охлаждане до стайна температура се прибавя натриева основа (100 ml 1 N разтвор). Тази водна смес се екстрахира с дихлорметан (3 x 100 ml). Органичните екстракти се комбинират и се сушат над

магнезиев сулфат, филтрират се и разтворителите се отстраняват във вакуум. Остатъкът се разтваря в THF (4 ml) и се прибавя етерен хлороводород (2 ml 1 M разтвор). Разтворителите се отстраняват във вакуум, при което се получава желатиноподобен бял твърд продукт. Прибавят се метанол и дихлорметан и след това се отстраняват във вакуум, при което се получава бял прах. Прибавя се изопропанол (4 ml) и утайката се загрява за кратко при кипене под обратен хладник и след това се охлажда. Разтворителят се отстранява и влажният продукт се суши във вакуум,

при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-флуоро-1-(3-фенилметил)-2-нафта-ленил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-флуорбензенсулфонамид 26 (0,087 g, 0,151 mmol), под формата на бял прах. MS m/e (M⁺) 539; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,71 - 1,03 (m, 4H), 1,24 - 1,43 (m, 1H), 1,61 - 1,97 (m, 5H), 2,03 - 2,25 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,83 - 3,18 (m, 5H), 3,40 - 3,59 (m, 2H), 5,96 (dd, 1H), 6,59 (dt, 1H), 6,98 (dd, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,17 - 7,32 (m, 3H), 7,36 - 7,53 (m, 2H), 7,73 (q, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,98 (t, 2H), 8,85 (br, 2H) (фигура 9).



фигура 9

Пример 5.

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-флуоро-1-(фенил-2-нафталил)ами-
но]метил]-4-циклохексил]метил]-2-нафталенсул-
фонамид (34)

А. Разтвор от фенилмагнезиев бромид в
диетилов етер (3,0 M, 23 ml, 69 mmol) се приба-
вя на капки към разтвор на 6-метокси-1,2,3,4-
тетрахидронафтален-1-он 27 (10,0 g, 56,7 mmol) 10
в диетилов етер (100 ml) при стайна температу-
ра. Реакционната смес се нагрява при кипене под
обратен хладник в продължение на 15 h. Към
охладената реакционна смес се прибавя една до-
пълнителна порция от разтвор на фенилмагнези-
ев бромид (10 ml, 60 mmol) и получената смес
се нагрява при кипене под обратен хладник в
продължение на 2,5 h. Охладената смес се из-
лива в наситен разтвор на амониев хлорид
(200 ml) и се разбърква в продължение на 15 min. 20
Органичният слой се отделя, промива се наси-
тен разтвор на натриев хлорид и се суши над
магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява
във вакуум, а на полученото масло се действа с
разтвор на сярна киселина (8 ml) (30 ml) при 25
стайна температура в продължение на 1,5 h. Към
разтвора се прибавя ледена вода (300 ml) и раз-
творът се екстрахира с дихлорметан (200 ml),
промива се с вода и с наситен воден разтвор на
натриев бикарбонат, и се суши над магнезиев
сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум,
а остатъкът се пречиства посредством хромато-
графия при средно налягане, като се използва
етил ацетат 0 до 3 % в хексан като елуент, при
което се получава 6-метокси-1-фенил-3,4-дихид-
ронафтален 28 в два крупона 4,0 g (29 %) и една
онечистена фракция 5,02 g (37 %) под формата
на масло.

В. Към тетраhydroфуран (50 ml) се при-
бавя боран в тетраhydroфуран (34 ml 1M раз-
твор, 34 mmol) и полученият разтвор се охлаж-
да до 0°C. Прибавя се разтвор на 6-метокси-1-
фенил-3,4-дихидронафтален 28 (5 g, 21,2 mmol)
в тетраhydroфуран (10 ml). Получената смес се
разбърква при обикновена температура в про-
дължение на 18 h. Разтвор на вода (5 ml) в тет-
раhydroфуран (20 ml) се прибавя бавно към ох-
ладения разтвор, което води до получаването на
значително количество пяна. Прибавя се допъл-
нително количество вода (10 ml), а след нея и
10 % воден разтвор на натриева основа (15 ml)

и 30 % водороден пероксид (30 ml). Получената
смес се разбърква при стайна температура в про-
дължение на 6 h. Органичният слой се отделя, а
водният слой се екстрахира с диетилов етер (2 x
50 ml). Комбинираните органични разтвори се
промиват с наситен воден разтвор на натриев хло-
рид и се сушат над магнезиев сулфат. Разтвори-
телят се отстранява във вакуум, а остатъкът се
пречиства посредством флаш хроматография,
като се използва 30 до 40 % етил ацетат в хек-
сан като елуент, при което се получава транс-6-
метокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрахидронафтален-2-
ол 29, под формата на масло (2,0 g, 37 %). ¹H
NMR (CDCl₃) δ 1,77 (d, 1H), - 1,83 - 1,97 (m,
1H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 2,94 - 3,05 (m, 2H),
3,78 (s, 3H), 3,90 (d, 1H), 3,98 - 4,07 (m, 1H),
6,59 - 6,70 и 7,16-7,39 (m, 8H).

С. Разтвор на паратолуенсулфонилхлорид
(1,8 g, 9,43 mmol) в дихлорметан (10 ml) се при-
бавя към разтвор на транс-6-метокси-1-фенил-
1,2,3,4-тетрахидронафтален-2-ол 29 (2,0 g,
7,86 mmol), N,N-диизопропилиетиламин (4,8 ml,
27,5 mmol) и 4-диметиламинопиридин (1,15 g,
9,43 mmol) в дихлорметан (40 ml) при 0°C. По-
лученият разтвор се разбърква при обикновена
температура в продължение на 16 h. Разтворът
се промива последователно с 1 N воден разтвор
на натриева основа (x 2) и с наситен воден раз-
твор на натриев хлорид, след това се суши над
натриев сулфат. Разтворителят се отстранява във
вакуум, при което се получава транс-6-меток-
си-1-фенил-2-(4-метилбензенсулфонил)окси-
1,2,3,4-тетрахидронафтален 30 (3,47 g) под фор-
мата на бледожълт твърд продукт, който се из-
ползва в следващия етап без по-нататъшно пре-
чистване. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,90 - 2,04 (m, 1H),
2,14 - 2,24 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,83 - 3,07 (m,
2H), 3,77 (s, 3H), 4,16 (d, 1H), 4,80 - 4,87 (m,
1H), 6,60 - 6,67 (m, 3H), 6,82 - 6,90 (m, 2H),
7,13 - 7,23 (m, 5H), 7,58(d, 2H).

D. N,N-диметилформаиден разтвор (50 ml)
на суров транс-6-метокси-1-фенил-2-(4-метил-
бензенсулфонил)окси-1,2,3,4-тетрахидронафта-
лен 30 (3,47 g), натриев азид (3,58 g, 58,3 mmol)
и 15-крон-5 (6,61 ml, 33,2 mmol) се нагряват при
75°C в продължение на 7 h. Реакционната смес
се излива в ледена вода (200 ml) и продуктът се
екстрахира с диетилов етер (3 x 50 ml). Орга-
ничните екстракти се комбинират и се промиват
последователно с вода (4 x 100 ml) и с наситен

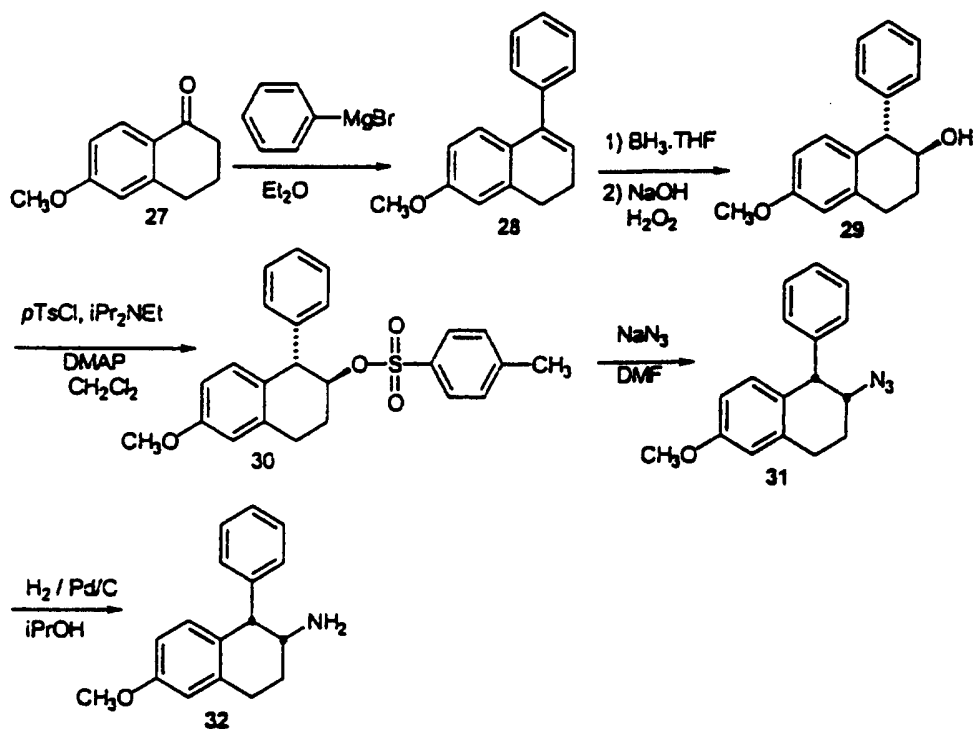
воден разтвор на натриев хлорид, и се суши над натриев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум, а останалият остатък се пречиства посредством хроматография при средно налягане, използвайки 3 % етил ацетат в хексан като елуент, при което се получава суров цис-2-азидо-6-метокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрахидронафтален 31 (3,47 g, ~ 62 %), под формата на масло, което се използва в следващия етап без по-нататъшно пречистване.

Е. Полученият по-горе азидотетрахидрофуран 31 (1,3 g), се разтваря в изопропанол (50 ml) и този разтвор се хидрогенира при налягане от 50 psi над 10 % паладий върху активен въглен (0,020 g) в продължение на 18 h. Катализаторът се отстранява чрез филтриране и разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава суров цис-1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-фенил-2-нафтаминамин 32, под формата на масло, което се използва в следващия етап без по-нататъшно пречистване, (фигура 10). MS m/e (MH⁺) 254.

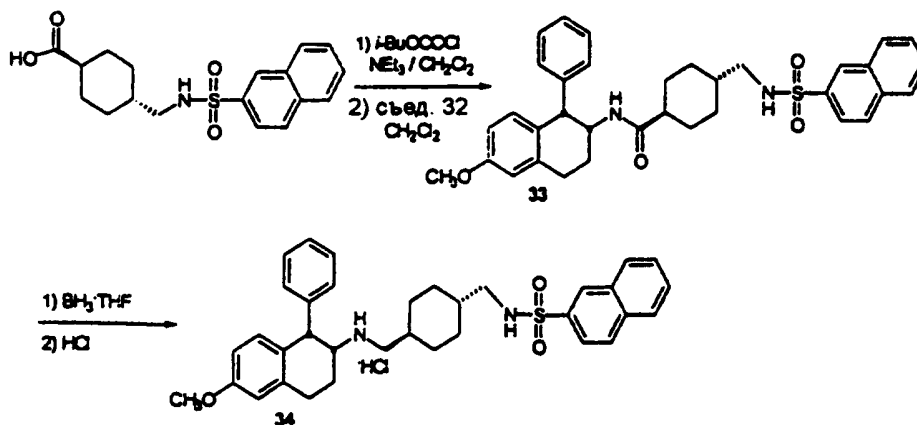
Ф. Разтвор на изобутилхлорформиат (0,88 ml, 6,76 mmol) в дихлорметан (5 ml) се прибавя на капки към разтвор на транс-4-(2-нафтилсульфонамидо)метилциклохексанкарбоксилна киселина (1,12 g, 3,22 mmol) и триетиламин (1,35 ml, 9,66 mmol) в дихлорметан (30 ml) при 0°C. Полученият разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h. Към реакционната смес се прибавя на капки разтвор на нафтаминамин 32 (4,65 mmol) в дихлорметан при 0°C. Реакцията се разбърква при обикновена температура в продължение на 16 h, след което разтворителите и други летливи продукти се отстраняват във вакуум. На получения остатък се действа с 1 N разтвор на натриева основа (20 ml) и тетраhydroфуран (20 ml) в продължение на 30 min. Разтворът се концентрира във вакуум и се подкислява с 1 N воден разтвор на солна киселина (30 ml). Продуктът се екстрахира с 10 % изопропанол в дихлорметан (2 x 50 ml). Разтворителят се отстранява във вакуум, а остатъкът се пречиства посредством хроматография при средно налягане, използвайки 2 % метанол в дихлорметан като елуент, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-4-[[2-нафталинилсулфонил)амино]метил]-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-

фенил-2-нафталинил]-циклохексанкарбоксамид 33 (0,95 g, 52 %) под формата на стъкловиден продукт, който изкрystalизира из диетилов етер, при което се получава безцветен твърд продукт (0,38 g, 20 %). MS m/e (MH⁺) 583; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,68 - 0,83 (m, 2H), 1,20 - 1,37 (m, 3H), 1,50 - 1,77 (m, 6H), 1,87 - 1,99 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,90 - 3,02 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,94 - 4,07 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,61 - 6,81 (m, 5H), 7,14 - 7,32 (m, 4H), 7,63 - 7,75 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,14 (t, 2H) и 8,43 (s, 1H).

Г. 1 M разтвор на боран в тетраhydroфуран (5 ml, 5 mmol) се прибавя на капки към разтвор на карбоксамида 33 (0,25 g, 0,43 mmol) в тетраhydroфуран (15 ml) и се разбърква при обикновена температура в продължение на 5 h. Към разтвора се прибавя на капки вода (5 ml) в тетраhydroфуран (15 ml) при 0°C в продължение на 10 min. Към разтвора се прибавя солна киселина (5 ml 4 N разтвор) и получената смес се разбърква при 0°C в продължение на 16 h. Реакционната смес се концентрира във вакуум и се неутрализира с воден разтвор на натриев бикарбонат. Продуктът се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 ml). Органичните екстракти се комбинират и разтворителят се изпарява във вакуум. Полученият остатък се пречиства посредством препаративна ВЕТХ с обърната фаза, използвайки 0,1 % трифлуороцетна киселина в ацетонитрил и вода като елуент. Продуктът се елуира при 55 % ацетонитрил, при което се получава солта на трифлуороцетната киселина с [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-фенил-2-нафталинил]-амино]метил]-4-циклохексил]метил]метил] 2-нафталинилсулфонамид 34, под формата на безцветен твърд продукт (0,125 g, 43 %). MS m/e (MH⁺) 569; ¹H NMR (DMSO-d₆) 0,73 - 0,90 (m, 4H), 1,23 - 1,36 (m, 1H), 1,40 - 1,57 (m, 1H), 1,60 - 1,75 (m, 4H), 1,83 - 2,09 (m, 2H), 2,60 (t, 2H, свиване до d с D₂O), 2,64 - 2,77 (m, 1H), 2,87 - 3,16 (m, 3H), 3,62 - 3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,58 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,76 - 6,80 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,24 - 7,37 (m, 3H), 7,67 - 7,77 (m, 3H, свиване до 2H с D₂O), 7,83 (d, 1H), 7,87 - 8,00 (br s, 1H, променя се с D₂O), 8,06 (d, 1H), 8,10 - 8,26 (m, 3H) и 8,43 (s, 1H) (фигура 11).



фигура 10



фигура 11

Пример 6.

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[1,2,3,4-тетра- 45
хидро-6-метокси-1-(1-пропен-3-ил)-2-нафтале-
нил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] бен-
зенсулфонамид (39)

А. 3,4-дихидро-6-метокси-2-(пирролидин-1- 50
ил)-нафтален 2 се получава при взаимодействие
на разтвор от 6-метокси- β -тетралон (4,73 g,

26,8 mmol) в метанол (50 ml) с пирролидин (2,35
ml, 28,18 mmol) в 100 ml облодънна колба при
стайна температура в продължение на 30 min. Раз-
творителят се отстранява във вакуум, при което
се получава желаният енамин 2, под формата на
жълт твърд продукт (единствен компонент посред-
ством ВЕТХ с обърната фаза, който се използва
без по-нататъшно пречистване в следващия етап.

В. Енамин 2 (26,8 mmol) се разтваря в ацетонитрил (50 ml) в 100 ml облодънна колба и се прибавя алил бромид (2,55 ml, 29,5 mmol). След разбъркване при стайна температура в продължение на 18 h, разтворителят се отстранява във вакуум, а получения остатък се превръща в прах с тетраhydroфуран. Съответната иминиева сол 35 се събира чрез филтриране, под формата на лепкав твърд продукт, и се използва без по-нататъшно пречистване в следващия етап. Продуктът е единствен компонент при BETX с обърната фаза. MS m/e (MH⁺) 270; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,00 - 2,15 (m, 4H), 2,33 - 2,47 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,90 - 3,34 (m, 2H), 2,90 - 3,34 (m, 2H), 3,76 (m, 3H), 3,84 - 4,16 (m, 3H), 4,23 - 4,39 (m, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,70 - 5,83 (m, 1H), 6,84 (d, 3H), 6,92 (s, 2H) и 7,14 (d, 1H).

С. Получената по-горе иминиева сол 35 (26,8 mmol) се смесва с оцетна киселина (4 ml), дихлорметан (40 ml), метанол (80 ml) и вода (40 ml), в 250 ml облодънна колба и се разбърква при стайна температура в продължение на 18 h. Сместа се разделя на две фази и органичната фаза се отделя. Водната фаза се екстрахира с дихлорметан. Органичните екстракти се комбинират, промиват се двукратно с вода и веднъж с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват във вакуум, при което се получава 3,4-дихидро-6-метокси-1-(1-пропен-3-ил)-2-(1H)-нафталенон 36, под формата на масло, единствен компонент при BETX (> 95 %), 2,5 g (46 % от 2). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,52 - 2,70 (m, 4H), 2,92 - 3,15 (m, 2H), 3,45 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,97 (s, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,65 - 5,81 (m, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 2H) и 7,08 (d, 1H).

D. На разтвор от суров нафталенон 36 (2,5 g, 11,6 mmol) в метанол (50 ml) се действа с амониев ацетат (13,4 g, 0,173 mmol) в 100 ml облодънна колба и се разбърква при стайна температура в продължение на 10 min. Прибавя се натриев цианоборохидрид (3,58 g, 57 mmol) и полученият разтвор се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 3 h. Разтворителят се отстранява във вакуум, а на остатъка се действа с воден разтвор на натриева основа (50 ml 1 N разтвор). Продуктът се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 ml). Органичните екстракти се комбинират, промиват се с вода и се сушат над натриев сулфат. Разтворителят се отстра-

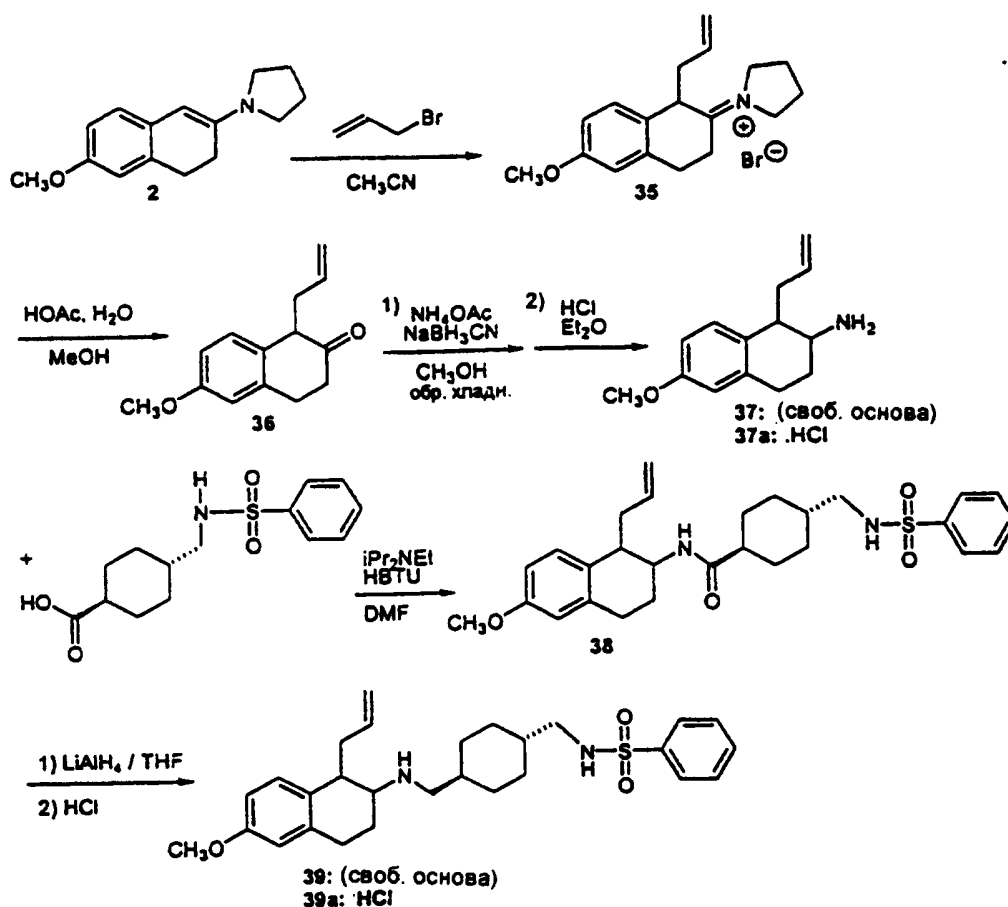
нява във вакуум, а остатъкът се разтваря в диетил етер (50 ml) и метанол (1-2 ml). На получения разтвор се действа с етерна солна киселина (14 ml 1 N разтвор), при което се получава лепкав твърд продукт, който покрива стените на колбата. Разтворителят се отдекантира и се прибавя допълнително още 50 ml етер, при което остатъкът става разтворим. Продуктът се събира посредством филтриране, промива се с диетил етер и се суши във вакуум, при което се получава цис-1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(1-пропен-3-ил)-2-нафталенамин 37, под формата на морав твърд продукт (1,75 g, смес от два компонента ~ 3:1 чрез BETX). MS m/e (MH⁺) 218.

E. Разтвор от транс-4-[(бензенсулфонамидо)метил]циклохексанкарбоксилна киселина (0,924 g, 3,31 mmol), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруониев хексафлуорофосфат (НВТУ), (1,26 g, 3,31 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (1,7 ml, 9,77 mmol) в N,N-диметилформамид (10 ml) се разбърква при стайна температура в 50 ml облодънна колба в продължение на 15 min. Към разтвора се прибавя нафталенамин хидрохлорид 37a (0,80 g, 3,15 mmol). Разбъркването продължава още един час и полученият разтвор се излива във вода (~ 100 ml). Получава се лепкав твърд продукт върху стените на колбата. Прибавя се етанол и продуктът изкрystalизира при нагряване. Сместа се охлажда до стайна температура и продуктът се събира чрез филтриране и се суши във вакуум, при което се получава [1α,2α(транс)]-4-[[[(бензенсулфонил)амино]метил]-N-[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(1-пропен-3-ил)-2-нафталенил]-циклохексанкарбоксамида 38, светлосив твърд продукт, 0,67 g, (43 %), единствен компонент при BETX. MS m/e (MH⁺) 497; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,71 - 0,97 (m, 2H), 1,33 - 1,50 (m, 3H), 1,74 - 1,98 (m, 7H), 2,24 - 2,43 (m, 2H), 2,76 - 2,87 (m, 4H), 3,00 - 3,09 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,34 - 4,43 (m, 1H), 4,62 (t, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,81 - 5,96 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 3H) и 7,84 (d, 2H).

F. Разтвор на литиево алуминиев хидрид в тетраhydroфуран (4 ml, 1,0 M разтвор, 4 mmol) се прибавя внимателно към разтвор на карбоксамида 38 (0,21 g, 0,422 mmol) в тетраhydroфуран (10 ml) в 50 ml облодънна колба. Полученият разтвор се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 24 h. Разтворът се

охлажда във водна баня, и излишният хидрид се погасява чрез внимателно прибавяне на вода (0,16 ml) в тетраhydroфуран (5 ml), и след това 15 % воден разтвор на натриева основа (0,16 ml) в тетраhydroфуран (5 ml), и накрая вода (0,5 ml). Минералните твърди продукти се отстраняват чрез филтриране и се промиват обилно с тетраhydroфуран. Филтратът се изпарява във вакуум, а полученият остатък се разтваря в етанол и му се действа с наситен разтвор на солна киселина (2 ml). След изпаряване и разпрашаване с диетил етер се получава [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(1-пропен-3-ил)-

2-нафталенил]амино]метил]-4-циклоhexил]-бензенсулфонамид хидрохлорид 39a, под формата на безцветен твърд продукт, 0,118 g (54 %), единствен компонент при BETX (> 95 %). MS m/e (MH⁺) 483; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,75 - 1,04 (m, 4H), 1,23 - 1,40 (m, 1H), 1,57 - 2,16 (m, 7H), 2,43 - 2,62 (m, 2H), 2,79 - 3,00 (m, 4H), 3,13 - 3,23 (m, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,91 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,73 - 5,88 (m, 1H), 6,65 - 6,72 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 4H), 7,84 (d, 2H), 8,70 (brs, 1H, променя се с D₂O) и 9,07 (br s, 1H, променя се с D₂O). (фигура 12).



фигура 12

Пример 7.

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(3-хидроксипропил)-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклоhexил]метил]бензенсулфонамид (40)

Разтвор на боран (3,5 ml от 1,0 M разтвор, 3,5 mmol) в тетраhydroфуран се прибавя към разтвор на карбоxамид 38 (0,25 g, 0,503 mmol) в тетраhydroфуран (10 ml) в 100 ml облодънна колба. Получената смес се нагрява при кипене

под обратен хладник в продължение на 1 h. Прибавя се внимателно вода (1,5 ml), и сместа се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 1 h. Прибавя се воден разтвор на натриева основа (50 %, 0,5 ml) и след това водороден прекис (30 %, 1,0 ml). Двухазната система се разбърква енергично в продължение на 2 h. Органичният слой се отделя, а водният слой се екстрахира с дихлорметан. Органичните екстракти се комбинират, сушат се над натриев сулфат и разтворителят се изпарява във вакуум. Остатъкът се разтваря в етанол и му се действа с наситен разтвор на хлороводород в етанол (2 ml). Разтворителят се изпарява, а остатъкът се разпрашава с диетилов етер, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(хидроксипропил)-2-нафталил]амино]метил]-4-циклохексил]бензенсулфонамид хидрохлорид 40, под формата на твърд бял продукт 0,242 g (90 %). Чистотата посредством BETX е 80 - 90 %. MS m/e (M⁺) 501; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,75 - 0,97 (m, 4H), 1,02 - 1,13 (m, 1H), 1,16 - 1,51 (m, 5H), 1,58 - 2,18 (m, 8H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,73 - 3,12 (m, 4H), 3,28 - 3,46 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,64 - 6,73 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 4H), 7,80 (d, 2H), 8,57 (br s, 1H, променя се с D₂O) и 8,93 (br s, 1H, променя се с D₂O). (фигура 13)

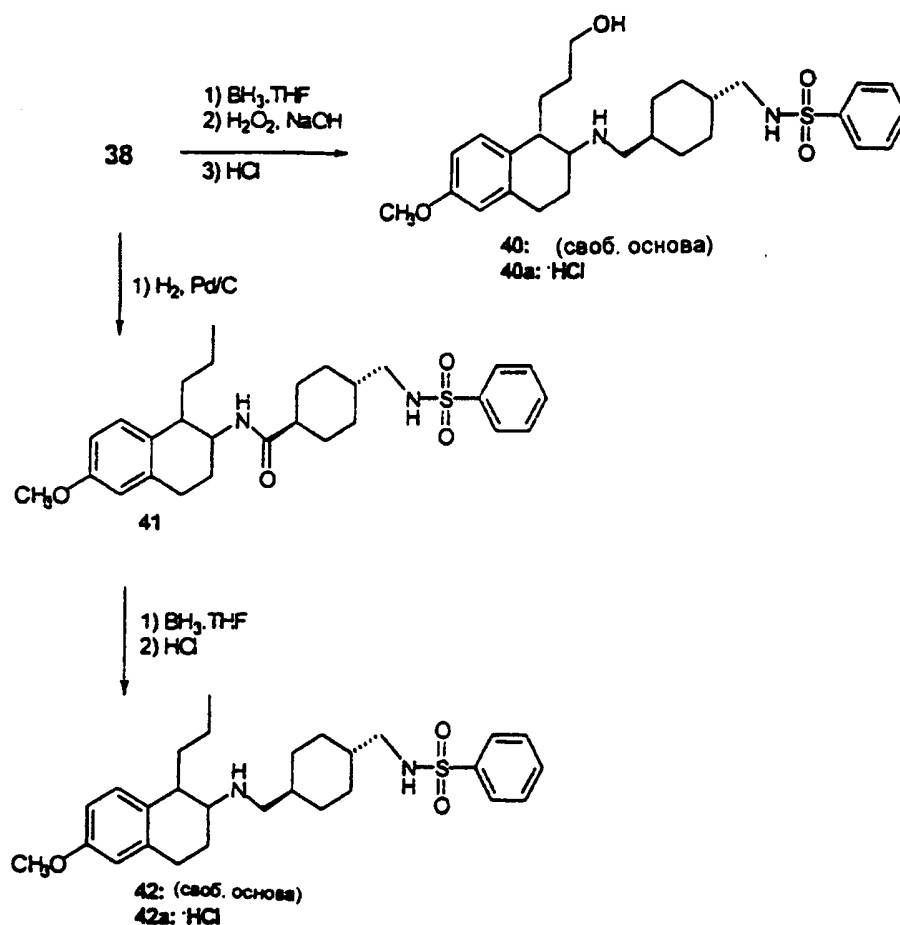
Пример 8.

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(*n*-пропил)-2-нафталил]амино]метил]-4-циклохексил]метил]бензенсулфонамид (42)

А. Карбоксамидът 38 (0,4 g, 0,805 mmol) се разтваря в метанол/диоксан (20 ml/20 ml) и се хидрогенира (55 psi) над 10 % паладий върху активен въглен (каталитично) в продължение на 18 h. Катализаторът се отстранява чрез филтриране и разтворителят се изпарява във вакуум, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-4-[[бензенсулфонил]амино]метил]-N-[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(*n*-пропил)-2-нафталил]-циклохексанкарбоксамид 41, под формата на мръснобял твърд продукт (0,5 g, един компонент при

BETX). MS m/e (M⁺) 499; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,75 - 0,92 (m, 7H), 1,22 - 2,17 (m, 11H), 2,13 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,67 - 2,88 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,90 - 4,03 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 6,62 - 6,73 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,56 - 7,74 (m, 4H) и 7,80 (d, 2H). Н NMR също показва неидентифицирано онечистване. Този продукт се използва без пречистване в следващия етап.

В. Разтвор на боран в тетраhydroфуран (4 ml, 1,0 M разтвор, 4,0 mmol) се прибавя към разтвор на суров карбоксамид 41 (0,43 g, 0,86 mmol) в тетраhydroфуран (10 ml). Получената реакционна смес се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 1 h. Към охладената реакционна смес бавно се прибавя вода (1,5 ml), което води до получаване на значително количество пяна. Прибавя се концентриран воден разтвор на хлороводород (0,75 ml) и разтворът се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 1 h. Разтворът се концентрира и pH се регулира на 7 - 8 с воден разтвор на натриева основа (1N). Полученият твърд продукт се събира чрез филтриране. Продуктът се разтваря в етанол и му се действа с наситен разтвор на хлороводород в етанол. Солта на продукта с хлороводорода изкрystalизира из разтвора и се събира чрез филтриране, промива се с диетилов етер и се суши във вакуум, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетрахидро-6-метокси-1-(*n*-пропил)-2-нафталил]амино]метил]-4-циклохексил]метил]бензенсулфонамид (42), под формата на безцветен твърд продукт (0,147 g, един компонент при BETX). Матерният разтвор се изпарява, а полученият остатък се разпрашава с диетилов етер, при което се получават допълнително 0,120 g от продукта. MS m/e (M⁺) 485; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,75 - 0,96 (m, 7H), 1,12 - 2,37 (m, 4H), 1,56 - 2,16 (m, 7H), 2,58 (t, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,72 - 3,09 (m, 5H), 3,24 - 3,36 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,65 - 6,74 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 4H), 7,80 (d, 2H), 8,56 (br s, 1H, променя се с D₂O), и 8,95 (br s, 1H, променя се с D₂O) (фигура 13).



Фигура 13

Пример 9.

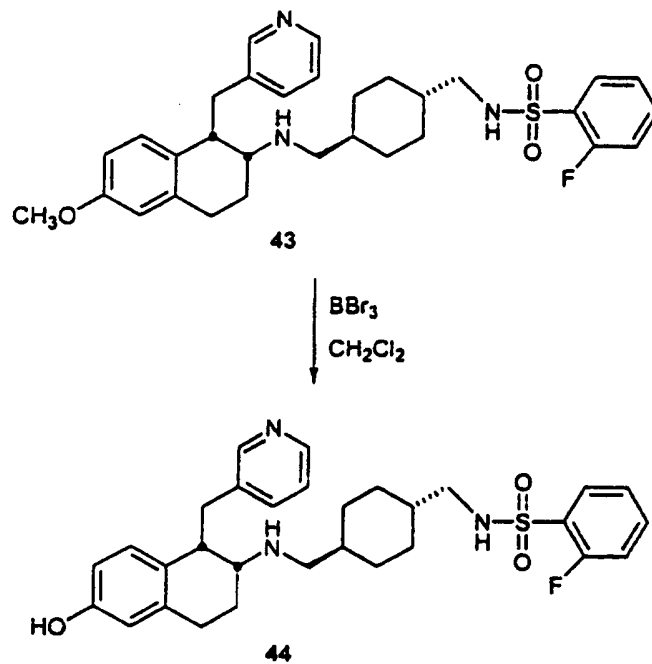
Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-хидрокси-1-(3-пиридинилметил)-2-наф-
таленил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-
флуорбензенсулфонамид (44)

Бис-аминовата сол на изходен продукт 43
(0,109 g, 0,174 mmol) се поставя в 100 ml обло-
дънна колба с 30 ml дихлорметан. Към този раз-
бъркван разтвор се прибавя диизопропилетил
амин (0,067 ml, 0,385 mmol), което води до раз-
тваряне на изходния продукт. Този разбъркван
разтвор се охлажда в ледена баня. Към раство-
ра на амин се прибавя борен трибромид в ди-
хлорметан (1,74 ml от 1 M разтвор, 1,74 mmol),
и се образува утайка. Този разтвор се разбърква
в продължение на около 2 h, като се държи в
ледената баня, и през това време му се прибавят

- 35 4 ml метанол, за свързване на излишния борен
трибромид. След това разтворителите се отстраня-
ват във вакуум, а остатъкът се разтваря в 100 ml
дихлорметан. Органичният екстракт се промива
двукратно със 100 ml 0,02 M натриева основа.
- 40 Получава се емулсия, която се пресича посред-
ством прибавяне на твърд натриев хлорид. Орга-
ничният екстракт се промива веднъж със 100 ml
солна луга, а след това се суши над магнезиев
сулфат, като разтворителите се отстраняват във
вакуум. Остатъкът се разтваря в метанол и се
прибавя етанолов хлороводород. Разтворители-
те се отстраняват във вакуум, при което се по-
лучава суровият продукт, под формата на здрав
филм. След това този продукт се пречиства, ка-
то се загрее кратко в изопропанол, оставя се да
- 50 се отдели твърдия продукт, след това се филтри-

ра, и след това се суши във вакуум, при което се получава [1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-хидрокси-1-(3-пиридинилметил)-2-нафталил]амино]метил]-4-циклохексил]-метил] 2-флуорбензенсулфонамид бис-хидрохлорид 44, под формата на червено-кафяв прах (0,054 g, 0,088 mmol). MS m/e (MH⁺) 538; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ

0,69 - 1,12 (m, 4H), 1,22 - 1,46 (m, 1H), 1,61 - 2,32 (m, 7H), 2,60 - 3,12 (m, 7H), 3,29 - 3,61 (m, 3H), 5,67 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,30 - 7,51 (m, 2H), 7,63 - 7,84 (m, 2H), 7,85 - 8,02 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,62 - 8,84 (m, 2H), 9,03 (br, 1H), 9,45 (br, 1H) (фигура 14).



Фигура 14

Други съгласно това изобретение, имащи формулата 1, могат да се получат, като се използват методите, описани тук. Има повече от хиляда съединения, които съдържат остатък на фенилоцетна киселина, които са достъпни чрез търговската мрежа, и много повече, които са известни, и тези съединения могат да се конвертират в съответните β -тетралони, използвайки химията, описана в пример 4. Тези междинни съединения могат да се конвертират в продукти с формула 1, които съдържат голямо разнообразие от (R₁)_n групи, използвайки химията, описана в пример 4. В някои случаи използването на защитни групи може да е наложително, и тези манипулации са известни на специалистите в областта на техниката. Например, аминокфенилоцет-

на киселина може да се конвертира в съответния фталимид при взаимодействие с фталов анхидрид, или N-карбетоксифталимид. Използвайки химията, описана в пример 4А, фталимидо- β -тетралони могат да се получат чрез заместване (фталимидо)фенил оцетни киселини с 4-флуороцетна киселина, и тези продукти могат след това да се конвертират до продукти с формула 1, където, след фталимидно разцепване, (R₁)_n е аминок (NH₂). Алкиламино (-NHR) и диалкиламино (-NR'R'') аналози могат да се получат от фталимидо- β -тетралони също.

Използването на изходни продукти от α -заместена фенилоцетна киселина води до получаването на съединения с формула 1, където B₂ е алкил, или заместен алкил, а не водород.

Съединения съгласно настоящото изобретение с формула 1, имащи пиримидилов, имидазолилов, тиенилов, или фурилов заместител като R_2 , могат да се получат, използвайки химията, описана в пример 3, където β -тетралон си взаимодейства с хетероарилов алдехид. Например, фуран- и тиенилкарбоксалдехиди могат да се заместят с 3-пиридилкарбоксалдехид в пример 3А, и да си взаимодействат с β -тетралони, и тези междинни съединения могат по-нататък да се конвертират в продукти с формула 1, където R_2 е 2-фурил, или 3-фурил, или 2-тиенил, или 3-тиенил, а Y е метилен и $m = 1$. Подобно на това, N -третил имидазол-карбоксалдехид може да се използва за получаването на съединения с формула 1, в които R_2 е 2-имидазолил, или 4(5)-имидазолил, а Y е метилен, и $m = 1$. Съединения с формула 1, в които заместителят R_2 е циклопропил, а $Y =$ метилен и $m = 1$, могат да се получат, използвайки химията, описана в пример 1, замествайки циклопропилметил бромид с бензил бромид. Съединения с формула 1, в които заместителят R_2 е фенокси, или тиофенил могат да

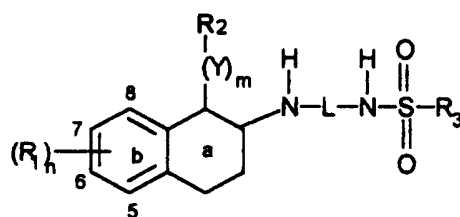
се получат, замествайки циклометилфенилов етер, или хлорметилфенил сулфид с бензил бромид в пример 1.

Съединения с формула 1, в които заместителят R_2 е пиперидин могат да се получат, редуцирайки съответния пиридил аналог, като този, описан в пример 3, използвайки условия на каталитично хидрогениране (т.е., платинов оксид върху активен въглен).

Съединения с формула 1, в които заместителят R_2 е хетероарил могат да се получат, замествайки пиридинил, тиенил, или фурил сулфонилхлорид с 2-нафтилсулфонамид в пример 3F. N -алкилимидазолилсулфонил хлориди могат да се използват за получаването на съединения с формула 1, в които заместителят R_2 е имидазолил.

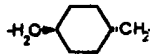
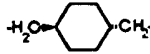
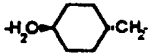
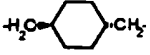



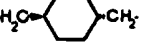
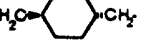
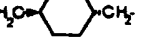
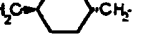
Присъединителните съединения съгласно настоящото изобретение, които са получени, използвайки експерименталните протоколи, описани по-горе, включват:

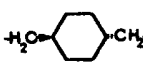
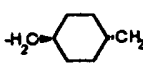
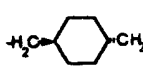
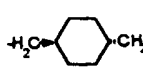
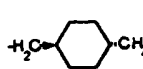
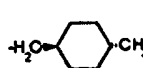
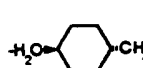
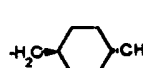
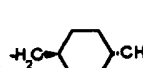
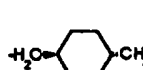
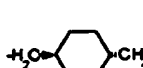
Данни от мас спектроскопски изследвания на съединения (1)


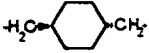
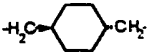
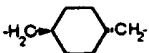
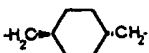
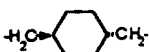
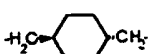
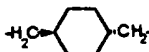
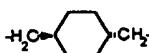
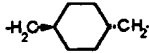
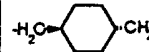


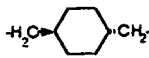
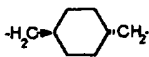
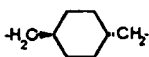
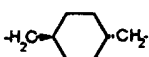
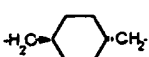
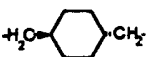
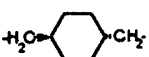
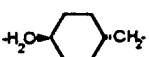
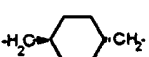
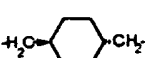
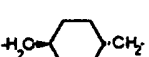
(1)

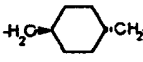
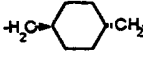
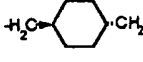
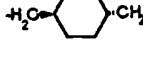
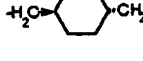
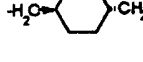
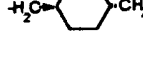
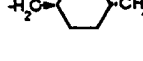


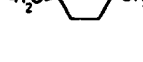
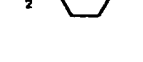
#	R_1	R_2	$Y=C$ H_2 $m=$	L	R_3	Набл. M^+	Изч. Мас
45	(H)	Ph	1	$(CH_2)_4$	2-нафтил	499	498,7
46	(H)	Ph	1	$(CH_2)_5$	2-нафтил	513	512,7
47	6-OMe	Ph	1	$(CH_2)_7$	2-нафтил	571	570,8
48	6-OMe	Ph	1	$(CH_2)_8$	2-нафтил	585	584,8
49	6-OMe	Ph	1		2-нафтил	577	576,7
50	6-OMe	Ph	1		2-нафтил	555	554,7

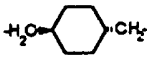
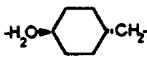
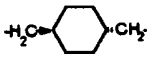
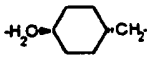
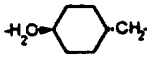
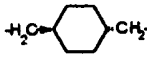
51	6-OMe	Ph	1		1-нафтил	583	582,8
52	6-OMe	Ph	1		Ph	533	532,7
53	6-OMe	Ph	1		(3,4-диOMe)Ph	593	592,8
54	6-OMe	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	578	577,7
55	6-OMe	Ph	1		(4-SO ₂ Me)Ph	611	610,8
56	6-OMe	Ph	1		(3,5-диCl)Ph	601	601,6
57	6-OMe	Ph	1		(2-F)Ph	551	550,7
58	6-OMe	Ph	1		(4-F)Ph	551	550,7
59	6-OMe	Ph	1		2-тиенил	539	538,8
60	6-OMe	Ph	1		(3-F)Ph	551	550,7
61	6-OMe	Ph	1		(2,4-диCl)Ph	601	601,6

62	6-OMe	Ph	1		(3-NO ₂)Ph	578	577,7
63	6-OMe	Ph	1		(4-NO ₂)Ph	578	577,7
64	6-Cl	Ph	1		(4-NO ₂)Ph	582	582,1
65	6-OMe	Ph	1		(2-CF ₃)Ph	601	600,7
66	6-OMe	Ph	1		(2-Cl)Ph	567	567,1
67	6-OMe	Ph	1		(2-CH ₂ NH ₂)Ph	562	561,8
68	6-OMe	Ph	1		(2-Br)Ph	611	611,6
69	6-OMe	Ph	1		(3-Br)Ph	611	611,6
70	6-OMe	Ph	1		(4-Br)Ph	611	611,6
71	6-OH	Ph	1		Ph	519	518,7
72	6-F	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	566	565,7

73	6-F	Ph	1		(2-Cl)Ph	555	555,1
74	6-F	Ph	1		(2-Br)Ph	599	599,6
75	6-F	Ph	1		(2,3-диCl)Ph	589	589,6
76	6-F	Ph	1		(2,4-диCl)Ph	589	589,6
77	6-F	Ph	1		(2,6-диCl)Ph	589	589,6
78	6-F	Ph	1		(3,4-диCl)Ph	589	589,6
79	7-OMe	Ph	1		Ph	533	532,7
80	7-OMe	Ph	1		2-нафтил	583	582,8
81	6-OMe	2-наф- тил	1		Ph	583	582,8
82	6-OMe	2-наф- тил	1		2-нафтил	633	632,9
83	6-OMe	(3- OMe)Ph	1		Ph	563	562,8

84	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		2-нафтил	613	612,8
85	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		Ph	563	562,8
86	6-OMe	(4-OMe)Ph	1		Ph	563	562,8
87	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		Ph	578	577,7
88	6-OMe	(4-NO ₂)Ph			(2-NO ₂)Ph	623	622,7
89	6-OMe	(2,6-диF)Ph	1		Ph	570	568,7
90	6-OMe	(2,6-диF)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	614	613,7
91	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	608	607,7
92	6-F	3-пиридил	1		(2-Cl)Ph	556	556,1
93	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		2-нафтил	617	617,2
94	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		2-нафтил	651	650,8

95	6-OMe	(2-Cl)Ph	1		Ph	567	567,2
96	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		Ph	567	567,2
97	6-OMe	(4-Cl)Ph	1		Ph	567	567,2
98	6-OMe	(2-CF ₃)Ph	1		Ph	601	600,7
99	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		Ph	601	600,7
100	6-OMe	(4-CF ₃)Ph	1		Ph	601	600,7
101	6-Br	Ph	1		Ph	581	581,6
102	6-Cl	Ph	1		Ph	537	537,1
103	6-F	Ph	1		Ph	521	520,7
104	7-Cl	Ph	1		Ph	537	537,1
105	5-Cl	Ph	1		Ph	537	537,1
106	8-Cl	Ph	1		Ph	537	537,1

107	6,7-F ₂	Ph	1		Ph	539	538,7
108	6,7-ди OMe	Ph	1		Ph	563	562,8
109	6,7-ди ОН	Ph	1		Ph	535	534,7
110	6-ОН	CH=CH ₂	1		CH=CH ₂	469	468,6
111	6-F	3-пири- дил	1		3-пиридил	540	539,7
112	(F)	3-пири- дил	1		3-пиридил	490	489.

Изследвания *in vitro*

Изследване NPY5 HTS центрофугиране

Съединенията, описани съгласно това изобретение, са оценени за прикрепване към рецептор на човешки неuropeпид Y5.

Стабилно трансфектиране

Човешкият NPY5 рецептор cDNA (Genbank Accession number U66275) се инсерира във вектора pCneo (Invitrogen) и се трансфектира в човешки ембрионални клетки от бъбрек (HEK293) чрез калциево фосфатния метод (Cullen 1987). Стабилно трансферирани клетки се селектират с G-418 (600 µg/ml). Стабилно трансферираните клетки служат като източник за мембраните за изследването за прикрепването на NPY5 рецептор.

Получаване на мембрана

NPY5-трансфектирани HEK293 клетки прерастват до сливане в 150 cm² културални па-

нички. Клетките се промиват веднъж с физиологичен разтвор, буфериран с фосфат (Gibco Cat#14040 - 133). След това клетките се инкубират във физиологичен разтвор, буфериран с фосфат без калций и без магнезий, с добавка на 2 mM EDTA. Клетките се инкубират в продължение на 10 min при стайна температура и клетките се събират чрез повторно пипетиране. Клетките се правят на пелети, и след това се замразяват при -80, докато е необходимо. Замразените пелети се хомогенизират с политрон на пълна скорост в продължение на 12 s в хомогенизиращ буфер (20 mM Tris HCl, 5 mM EDTA, pH 7,4). Хомогенатите се центрофугират в продължение на 5 min при 4C на 200 g. Супернатантите се прехвърлят в епруветки corox и се центрофугират в продължение на 25 min на 28,000 g. Пелетите се суспендират отново в Binding (20 mM HEPES, 10 mM NaCl, 0,22 mM KH₂PO₄, 1,3 mM

CaCl₂, 0,8 mM MgSO₄, pH 7,4). Мембраните се съхраняват в лед до използването им.

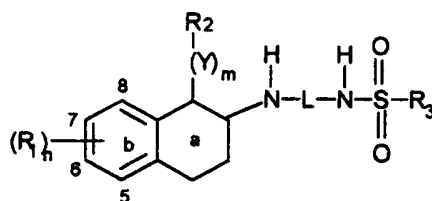
Конкурентно изследване за прикрепване, познато на специалистите в областта на техниката, е използвано, при което аминотетралини (I) се конкурират с ¹²⁵I-PYY за прикрепване към клетъчни мембрани. С други думи, най-малката ¹²⁵I-PYY връзка към мембраните означава, че съединението е добър инхибитор (конкурент). Връзка ¹²⁵I-PYY се определя посредством центрофугиране на мембраните, аспириране на супернатантата, промивайки остатъчна ¹²⁵I-PYY и следващо преброяване на свързаните проби в g-брояч.

Методика за изследване за свързване на радиоактивни лиганди

Съединенията, които се изследват, се получават като 10x на склад в свързващ буфер и се прибавят най-напред в епруветки за изследване (RIA vials, Sarstedt). Двадесет (20) µl от всеки 10x съединения на склад се отпипетират във флаконите и 80 µl от ¹²⁵I-PYY (NEN каталог номер NEX240), които се разреждат до концентрация 200 pM в 0,25 % BSA в свързващ буфер, се прибавят към епруветките със съединенията (крайната концентрация на ¹²⁵I-PYY е 80 pM). Във всяка епруветка се прибавят по 100 µl мембрани и сместа се разбърква чрез пипетиране 2 пъти. Пробите се инкубират в продължение на 1 h при стайна температура. Алуминиеви ляти панич-

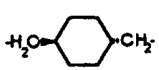
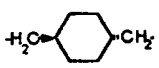
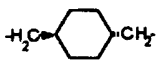
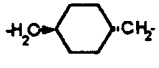
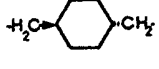
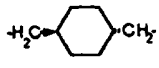
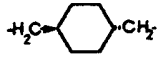
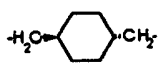
ки (Sarstedt), съдържащи флаконите, след това се центрофугират 10 min при 3200 rpm в Sorvall RT6000. След това супернатантата се аспирира. Във всеки флакон се прибавят 400 µl PBS и след това се аспирира отново. След това флаконите се поставят в носител полипропиленова 12x75 епруветка и се броят в гама брояч (Packard). Неспецифичните свързвания се определят в присъствие на 300 mM NPY. Процентното инхибиране на ¹²⁵I-PYY свързване се изчислява, като се извадят най-специфичните свързвания от изследваните проби (съединения (I)), като се вземат тези бройки и се разделят на всичките свързвания, и се умножат по 100. Стойностите на инхибиращите концентрации (IC₅₀) на съединенията, които показват значително инхибиране на ¹²⁵I-PYY свързването се изчисляват, като се получи процента от стойностите на инхибиране на ¹²⁵I-PYY свързването при различни концентрации на изследваното съединение, и се използва графична програма, такава като GraphPad Prism (San Diego, CA) за изчисляване концентрацията на изследваното съединение, която инхибира петдесет процента от ¹²⁵I-PYY свързването (таблица 4). Тези операции са познати на специалистите в областта на техниката.

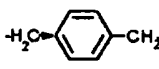

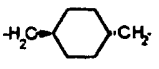
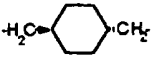
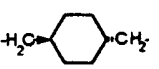
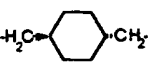
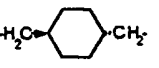
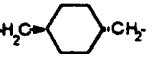
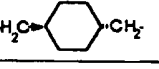
Афинитети на свързване на съединения (1) за човешки NPY Y5 рецептор
(изразени в % инхибиране на ¹²⁵I-PYY свързване)

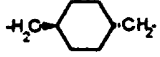
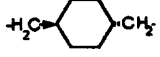
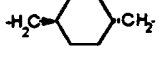
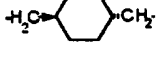
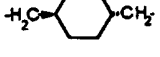
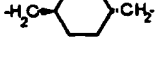
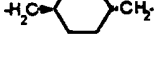
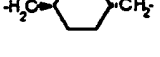



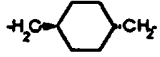
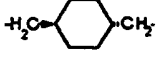
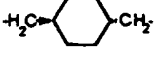



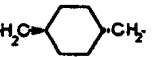
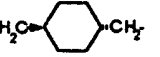
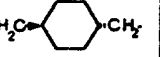
(1)

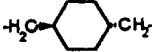

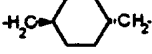
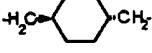
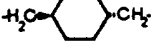
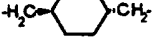
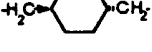
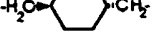

#	R ₁	R ₂	Y=CH ₂ m=	L	R ₃	% инх. @ 3 µM
10	6-OMe	Ph	1		2-нафтил	96
11	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₅	2-нафтил	95

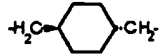



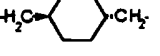
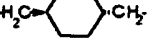
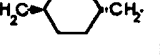
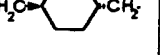
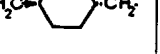
18	6-OMe	3-пири- дил	1		2-нафтил	96
26	6-F	Ph	1		(2-F)Ph	107
34	6-OMe	Ph	1		2-нафтил	46
39	6-OMe	CH=CH ₂	1		Ph	102
40	6-OMe	OH	1		Ph	91
42	6-OMe	Me	1		Ph	101
43	6-OMe	3-пири- дил	1		(2-F)Ph	100
44	6-OH	3-пири- дил	1		(2-F)Ph	101
45	(H)	Ph	1	(CH ₂) ₄	2-нафтил	58
46	(H)	Ph	1	(CH ₂) ₅	2-нафтил	89
47	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₇	2-нафтил	79
48	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₈	2-нафтил	68

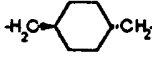
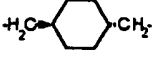


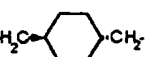
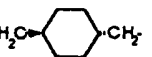
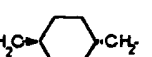
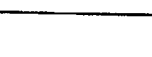
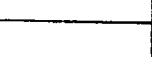
49	6-OMe	Ph	1		2-нафтил	60	
50	6-OMe	Ph	1		2-нафтил	44	
51	6-OMe	Ph	1		1-нафтил	95	
52	6-OMe	Ph	1		Ph	99	1
53	6-OMe	Ph	1		(3,4-диОМе)Ph	100	
54	6-OMe	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	94	
55	6-OMe	Ph	1		(2-SO ₂ Me)Ph	90	
56	6-OMe	Ph	1		(3,5-диСl)Ph	73	
57	6-OMe	Ph	1		(2-F)Ph	98	

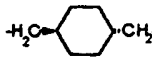
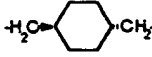
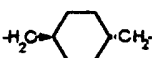
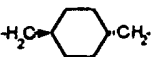




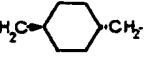
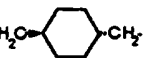
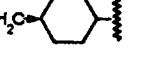
57	6-OMe	Ph	1		(2-F)Ph	98
58	6-OMe	Ph	1		(4-F)Ph	91
59	6-OMe	Ph	1		2-тиенил	102
60	6-OMe	Ph	1		(3-F)Ph	94
61	6-OMe	Ph	1		(2,4-диCl)Ph	94
62	6-OMe	Ph	1		(3-NO ₂)Ph	95
63	6-OMe	Ph	1		(4-NO ₂)Ph	93
64	6-Cl	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	93
65	6-OMe	Ph	1		(2-CF ₃)Ph	0

66	6-OMe	Ph	1		(2-Cl)Ph	99
67	6-OMe	Ph	1		(2-CH ₂ NH ₂)Ph	91
68	6-OMe	Ph	1		(2-Br)Ph	100
69	6-OMe	Ph	1		(3-Br)Ph	93
70	6-OMe	Ph	1		(4-Br)Ph	95
71	6-OH	Ph	1		Ph	102
72	6-F	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	106
73	6-F	Ph	1		(2-Cl)Ph	107
74	6-F	Ph	1		(2-Br)Ph	105

75	6-F	Ph	1		(2,3-диCl)Ph	100
76	6-F	Ph	1		(2,4-диCl)Ph	99
77	6-F	Ph	1		(2,6-диCl)Ph	102
78	6-F	Ph	1		(3,4-диCl)Ph	92
79	7-OMe	Ph	1		Ph	93
80	7-OMe	Ph	1		2-нафтил	75
81	6-OMe	2-нафтил	1		Ph	89
82	6-OMe	2-нафтил	1		2-нафтил	54
83	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		Ph	92

84	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		2-нафтил	82
85	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		Ph	74
86	6-OMe	(4-OMe)Ph	1		Ph	25
87	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		Ph	84
88	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	85
89	6-OMe	(2,6-диF)Ph	1		Ph	98
90	6-OMe	(2,6-диF)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	90
91	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	92
92	6-F	3-пири- дил	1		(2-Cl)Ph	100

93	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		2-нафтил	60
94	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		2-нафтил	45
95	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		Ph	84
96	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		Ph	100
97	6-OMe	(4-Cl)Ph	1		Ph	90
98	6-OMe	(2-CF ₃)Ph	1		Ph	30
99	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		Ph	99
100	6-OMe	(4-CF ₃)Ph	1		Ph	93
101	6-Br	Ph	1		Ph	100

102	6-Cl	Ph	1		Ph	100
103	6-F	Ph	1		Ph	98
104	7-Cl	Ph	1		Ph	97
105	5-Cl	Ph	1		Ph	98
106	8-Cl	Ph	1		Ph	104
107	6,7-диF	Ph	1		Ph	103
108	6,7-диОМе	Ph	1		Ph	99
109	6,7-диОН	Ph	1		Ph	101
110	6-ОМе	CH=CH ₂	1		Ph	100
111	6-F	3-пири-дил	1		(2-F)Ph	100
112	(H)	3-пири-дил	1		Ph	95

Изследвания in vivo

Модел за хранене на гризачи:

Измерване на приемането на храна от плъхове, лишавани от храна

Мъжки плъхове Long-Evans (180 - 200 g) се настъпят поотделно и се държат на диета съгласно таблица за едно хранене на ден (т.е., 10 а. т., докато 4 р. т.) в продължение на пет дена, след което следва карантина, за да се даде възможност на животните да се аклиматизират към храненето с разпрасено chow (#5002 PMI Certified Rodent Meal) през предназначеният време. Chow се прави достъпно в отворен съд, закрепен в клетката чрез тел, с метален изгласквач механизъм покриващ храната, за да се сведе до минимум разливането. Водата е достъпна и неограничена.

Животните гладуват в продължение на 18 h преди изследването. На края на гладния период, на животните се прилагат или съединения съгласно изобретението, или вехикулум. Вехикулумът и изследваните съединения се прилагат или орално (5 ml/kg) 60 min преди експеримента, или 30 min преди експеримента, когато се прилага подкожно (1 ml/kg), или интраперитониално (1 ml/kg). Съединенията съгласно изобретението се прилагат орално под формата на суспензия във

водна 0,5 % метилцелулоза - 0,4 % Tween 80, или интраперитонеално под формата на разтвор, или суспензия в PEG 200; концентрацията на съединенията характерно е в границите от 1 до 100 mg/kg, за предпочитане от 10 - 30 mg/kg. Приемането на храна се измерва на 2, 4 и 6 h след прилагането чрез претегляне на специален съд, съдържащ храната преди експеримента и в специфичното време. След завършването на експеримента, на всички животни се дава едноседмичен период за изчистване преди да се изследват отново.

Процентното намаляване на консумирането на храна се изчислява, като се извадят грамовете храна, консумирана от групата, на която се прилага лечение, от грамовете храна, консумирана от контролната група, разделено на грамовете храна, консумирана от контролната група, умножено по 100.

Лечение - вехикулум

$$\% \text{ изменение} = \frac{\text{Лечение} - \text{вехикулум}}{\text{вехикулум}} \times 100$$

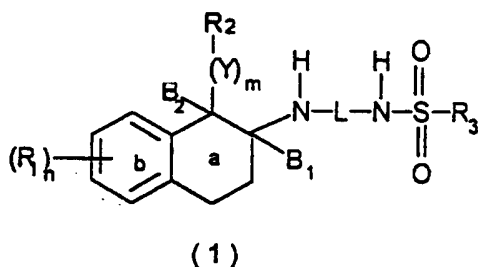
Отрицателна стойност показва намаляване консумирането на храна, а положителната стойност показва увеличаване консумирането на храна.

Консумиране на храна (грамове)

Съединение	Доза (mg/kg) (#плъхове)	0-2 часа (% изм.)	0-6 часа (% изм.)	2-6 часа (% изм.)
Вехикулум	N = 8	8,63 g	19,88 g	11,25 g
PEG-200				
53	30 (i.p.) N = 8	5,75 g (-33,3 %)	11,88 g (-40,2 %)	6,13 g (-45,6 %)
Вехикулум	N = 8	8,00 g	18,5 g	10,5 g
PEG-200				
43	30 (i.p.) N = 8	6,63 g (-17,1 %)	15,25 g (-17,6 %)	8,63 g (-17,8 %)
44	30 (i.p.) N = 8	4,75 g (-40,6 %)	14,00 g (-24,3 %)	9,25 g (-11,9 %)
111	30 (i.p.) N = 8	5,13 g (-35,9 %)	12,63 g (-31,7 %)	7,50 g (-28,6 %)

Патентни претенции

1. N-заместени аминотетралинови съединения с обща формула (1)



където

R_1 се избира независимо от групата, състояща се от водород; хидрокси; халогено; C_{1-8} алкокси; заместен C_{1-8} алкокси, където заместителят е халогено; трифлуороалкил; C_{1-8} алкилтио и заместен C_{1-8} алкилтио, където заместителят се избира измежду халогено, трифлуороалкил и C_{1-8} алкокси; C_{3-6} циклоалкил; C_{3-6} циклоалкокси; нитро; amino; C_{1-6} алкиламино; C_{1-8} диалкиламино; C_{4-8} циклоалкиламино; циано; карбокси; C_{1-5} алкоксикарбонил; C_{1-5} алкилкарбонил; формил; карбамоил; фенил; заместен фенил, където заместителят се избира измежду халогено, хидроксил, нитро, amino, и циано;

n е 0-2

B_2 се избира от групата, състояща се от водород; C_{1-5} алкил, заместен C_{1-5} алкил, където заместителят е водород;

Y е метилен;

m е 0-3

R_2 се избира от групата, състояща се от водород; хидрокси; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкенил; халогено, фенил; заместен фенил, където заместителят се избира измежду халогено, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, трифлуоро C_{1-6} алкил, циано, нитро, amino, C_{1-6} алкиламино, и C_{1-6} диалкиламино; нафтил; фенокси; заместен фенокси, където заместителят се избира измежду халогено, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, трифлуоро C_{1-6} алкил, циано, и нитро; фенилтио и заместен фенилтио, където заместителят се избира измежду халогено, C_{1-6} алкил, нитро, и amino; хетероарилна група, такава като пиридилова, пиримидилова, фурилова, тиенилова, и имидазолилова; заместен хетероарил, където заместителят се избира измежду C_{1-6} алкил и халогено; и хетероциклоалкил;

B_1 се избира от групата, състояща се от водород; C_{1-5} алкил, заместен C_{1-5} алкил, където

заместителят е халогено;

L се избира от групата, състояща се от C_{1-8} алкилен; C_{2-10} алкенилен; C_{2-10} алкинилен;

5 C_{1-4} алкиленциклоалкил C_{1-4} алкилен; C_{2-4} алкениленциклоалкил- C_{2-4} алкенилен;

C_{2-4} алкиниленциклоалкил C_{2-4} алкинилен; C_{1-4} алкиленарил- C_{1-4} алкилен; и C_{2-4} алкениленарил C_{2-4} алкенилен;

10 R_3 се избира измежду C_{1-8} алкил, заместен C_{1-8} алкил, където заместителят се избира измежду алкокси и халогено; циклоалкил, заместен циклоалкил, където заместителят се избира измежду алкокси и халогено; фенил; заместен фенил, където заместителят се избира измежду C_{1-8} алкил, халогено, нитро, amino, алкиламино, алкилсулфонил, алкокси и циано; нафтил; заместен нафтил, където заместителят се избира измежду халогено, нитро, amino, и циано; хетероарил, където хетероарилната група се избира измежду пиридилова, пиримидилова, фурилова, тиенилова и имидазолилова; и заместен хетероарил, където заместителят се избира измежду халогено, нитро, amino и циано

20 и техни енантиомери, диастереомери, и фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се избира от групата, състояща се от:

30 Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-нафталенсулфонамид;

35 Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(фенилметил)-2-нафталенил]амино]-5-пентил] 2-нафталенсулфонамид;

40 Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(3-пиридинилметил)-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-нафталенсулфонамид;

45 Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-флуоро-1-(фенилметил)-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-флуорбензенсулфонамид;

50 Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-флуоро-1-фенил-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-нафталенсулфонамид;

50 Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетраhydro-6-метокси-1-(1-пропен-3-ил)-2-нафталенил]амино]метил]-4-циклохексил]метил] бен-

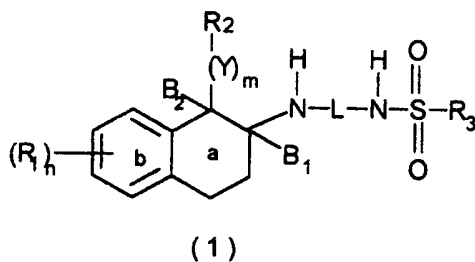
зенсулфонамид;

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-метокси-1-(3-хидроксипропил)-2-наф-
таленил]амино]метил]-4-циклохексил]метил]
бензенсулфонамид; и

Рац-[1 α ,2 α (транс)]-N-[[[[[1,2,3,4-тетра-
хидро-6-метокси-1-(п-пропил)-2-нафталенил]
амино]метил]-4-циклохексил]метил] 2-бензен-
сулфонамид.

3. Съединение съгласно претенция 1, ха-
рактеризиращо се с това, че солта е хидрохло-
ридна сол.

4. Съединение съгласно претенция 1 с
формула



характеризиращо се с това, че

R₁ се избира независимо от групата, съ-
стояща се от водород; хидрокси; халогено; C₁₋₈
алкокси; заместен C₁₋₈ алкокси, където замести-
телят е халогено; трифлуороалкил; C₁₋₈ алкилтио
и заместен C₁₋₈ алкилтио, където заместителят се
избира измежду халогено, такъв като хлоро,
бромо, флуоро и йодо, трифлуороалкил и C₁₋₈
алкокси; C₃₋₆ циклоалкил; C₃₋₈ циклоалкокси; нит-
ро; amino; C₁₋₆ алкиламино; C₁₋₈ диалкиламино;
C₄₋₈ циклоалкиламино; циано; карбокси; C₁₋₅ ал-
коксикарбонил; C₁₋₅ алкилкарбонилокси; фор-
мил; карбамоил; фенил; заместен фенил, където
заместителят се избира измежду халогено, хид-
роксил, нитро, amino, и циано;

n е 0 - 2

B₂ е водород;

Y е метилен;

m е 0 - 3

R₂ се избира от групата, състояща се от
водород; хидрокси; C₁₋₆ алкил; C₁₋₆ алкенил; ха-
логено, C₃₋₇ циклоалкил; фенил; заместен фенил,
където заместителят се избира измежду халогено,
C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, трифлуороC₁₋₆ алкил,
циано, нитро, amino, C₁₋₆ алкиламино, и C₁₋₆ ди-
алкиламино; нафтил; фенокси; заместен фенок-
си, където заместителят се избира измежду ха-
логено, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, трифлуороC₁₋₆ ал-

кил, циано, и нитро; фенилтио и заместен фе-
нилтио, където заместителят се избира измежду
халогено, C₁₋₆ алкил, нитро, и amino; хетероа-
рилна група, такава като пиридилова, пирими-
дилова, фурилова, тиенилова, и имидазолило-
ва; заместен хетероарил, където заместителят се
избира измежду C₁₋₆ алкил и халогено; хетеро-
циклоалкил;

10 B₁ е водород;

L се избира от групата, състояща се от C₁₋₈
алкилен; C₂₋₁₀ алкенилен; C₂₋₁₀ алкинилен;

C₁₋₄ алкиленциклоалкил-C₁₋₄ алкилен; C₂₋₄
алкениленциклоалкил-C₂₋₄ алкенилен;

15 C₂₋₄ алкиниленциклоалкил-C₂₋₄ алкинилен;
C₁₋₄ алкиленарил-C₁₋₄ алкилен; и C₂₋₄ алкенилена-
рил-C₂₋₄ алкенилен;

R₃ се избира измежду C₁₋₈ алкил, замест-
тен C₁₋₈ алкил, където заместителят се избира из-

20 между алкокси и халогено; циклоалкил, замест-
тен циклоалкил, където заместителят се избира
измежду алкокси и халогено; фенил; заместен
фенил, където заместителят се избира измежду

C₁₋₈ алкил, халогено, нитро, amino, алкиламино,
алкилсулфонил, алкокси и циано; нафтил; замест-
тен нафтил, където заместителят се избира из-

25 между халогено, нитро, amino, и циано; хетеро-
арил, където хетероариловата група се избира
измежду пиридилова, пиримидилова, фурилова,
тиенилова, и имидазолилова; и заместен хете-

30 роарил, където заместителят се избира измежду
халогено, нитро, amino и циано

и техни енантиомери, диастереомери, и
фармацевтично приемливи соли.

35 5. Съединение съгласно претенция 1,
характеризиращо се с това, че:

R₁ е водород, алкокси, нитро, халогено,
amino, хидрокси, или алкиламино;

B₁ и B₂ са водород;

40 m 0 - 3

n е 1 - 2

R₂ е фенил; заместен фенил, нафтил, хете-
роарил, заместен хетероарил, или циклоалкил;

L = алкил, или алкилциклоалкил;

45 R₃ е фенил, заместен фенил, нафтил, или
хетероарил;

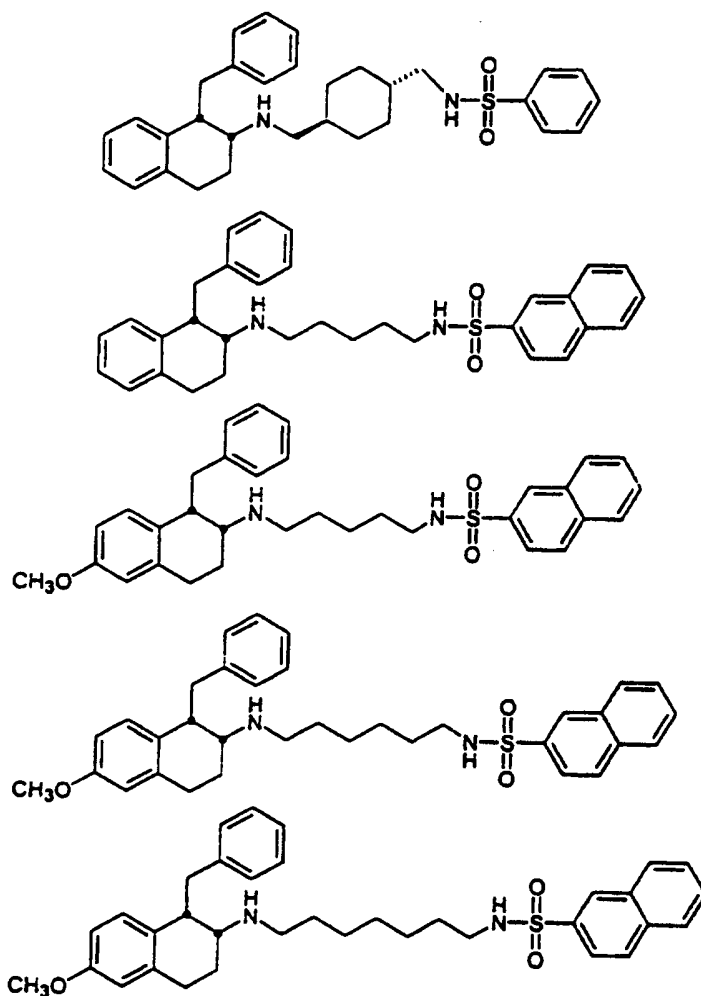
и техни енантиомери, диастереомери, и
фармацевтично приемливи соли.

50 6. Съединение съгласно претенция 5,
характеризиращо се с това, че хетероариловата
група се избира от групата, състояща се от пи-

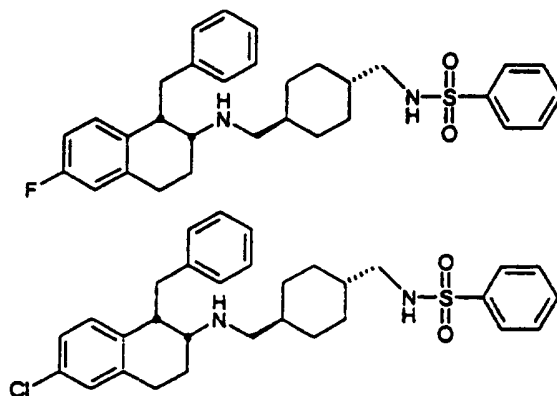
ридил, фурил, тиенил и имидазолил.

характеризиращо се с това, че се избира от групата, състояща се от:

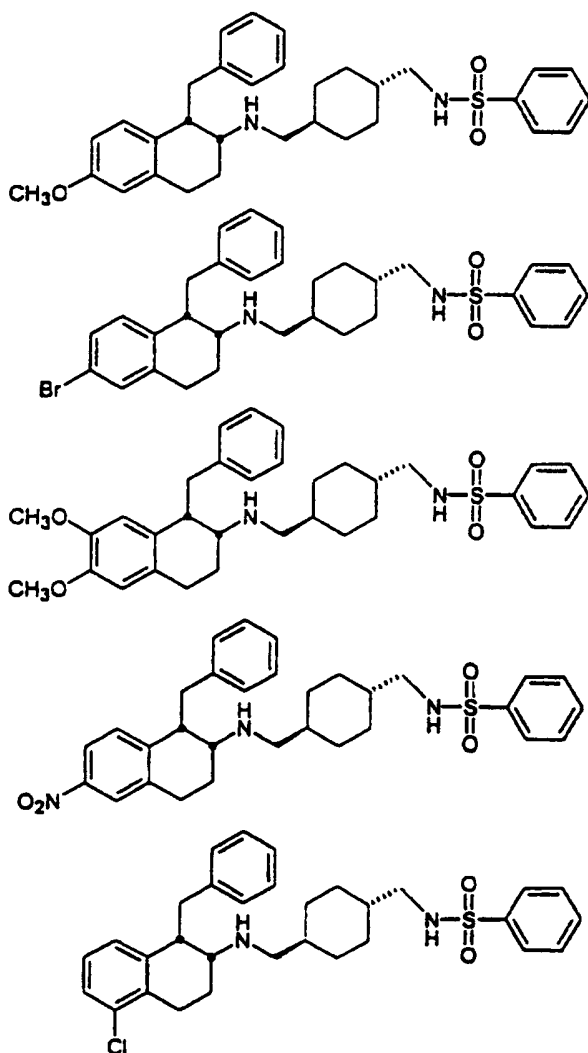
7. Съединение съгласно претенция 1,



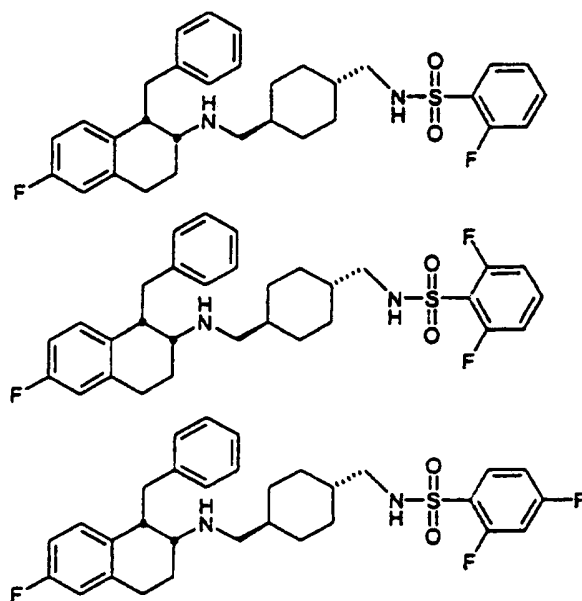
8. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се избира от група, състояща се от:



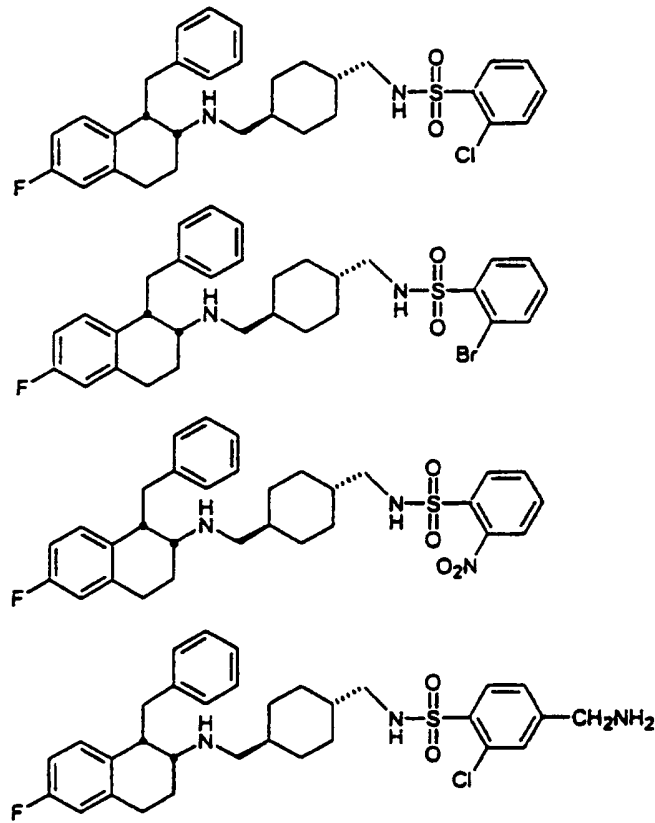
64732



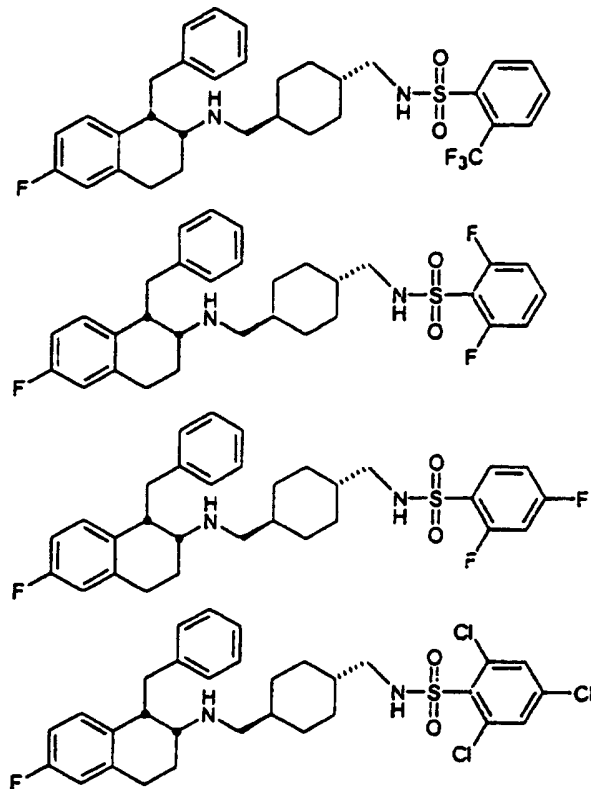
9. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-



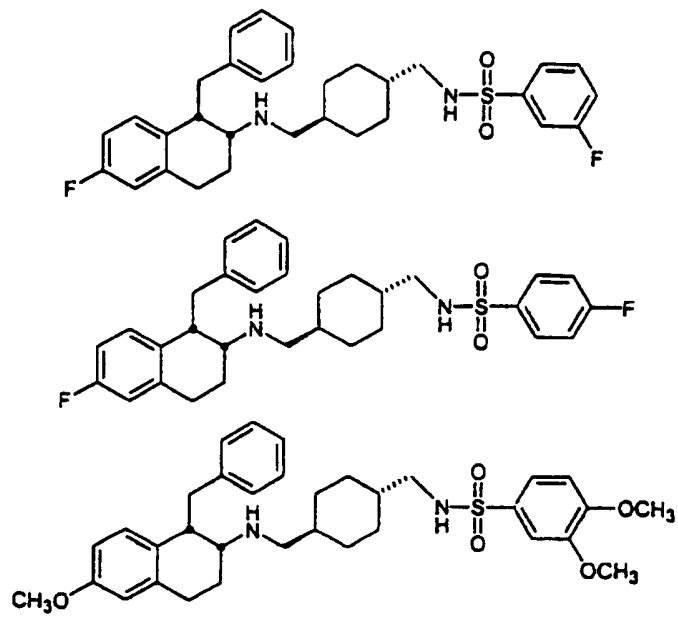
64732



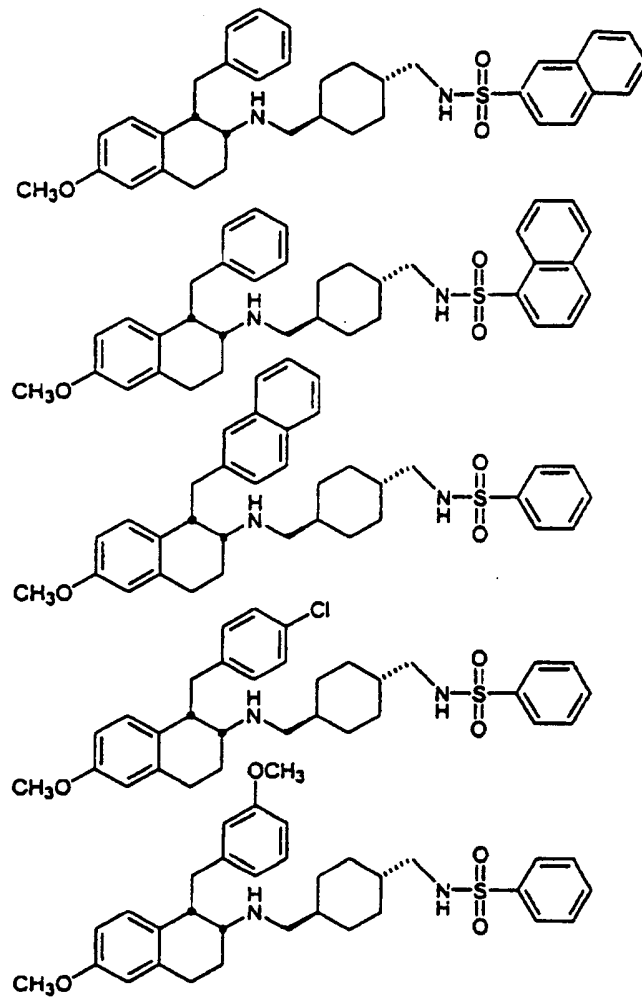
10. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се избира от група, състояща се от:

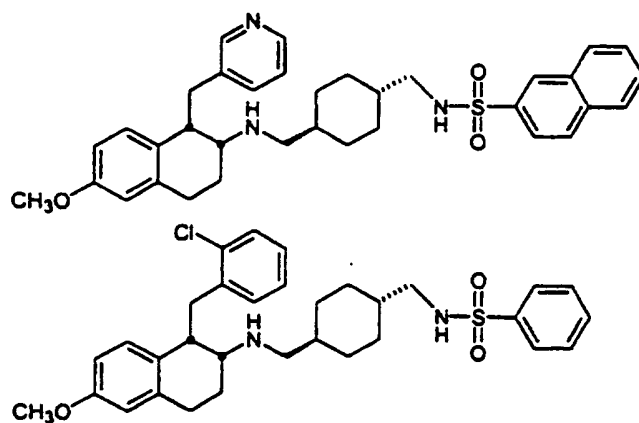


64732

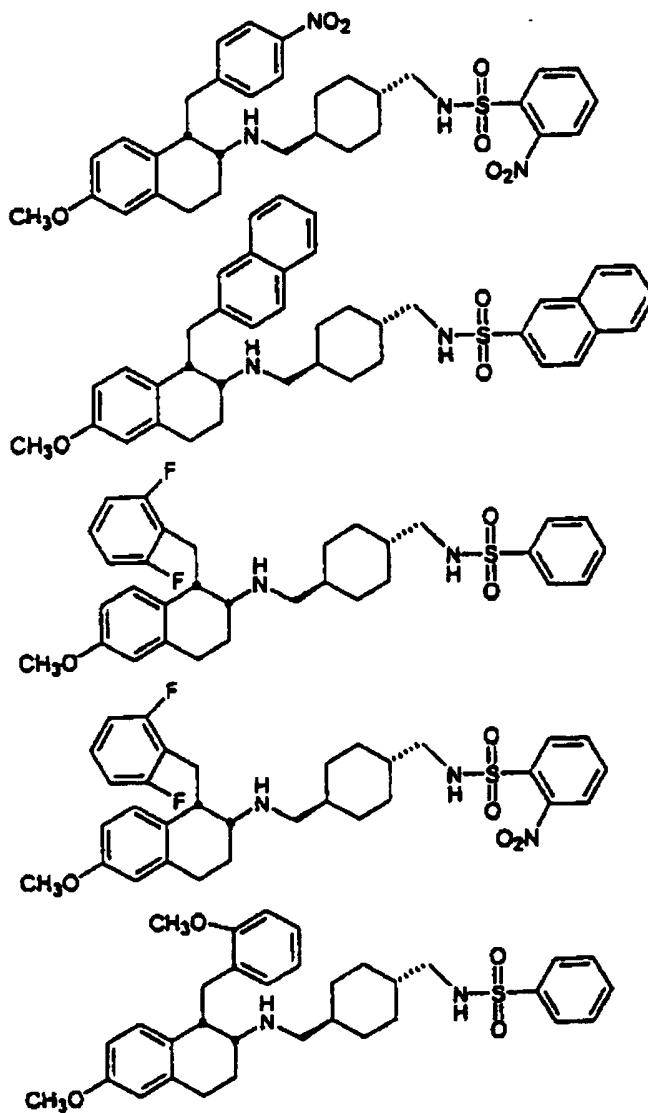


11. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-

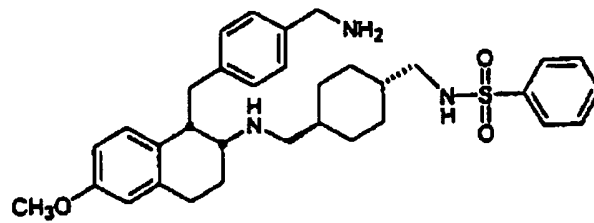




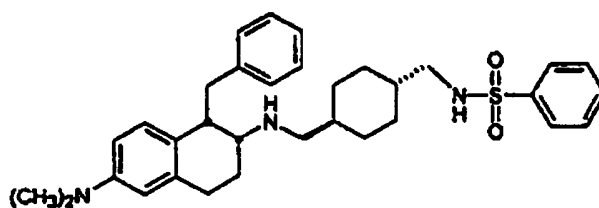
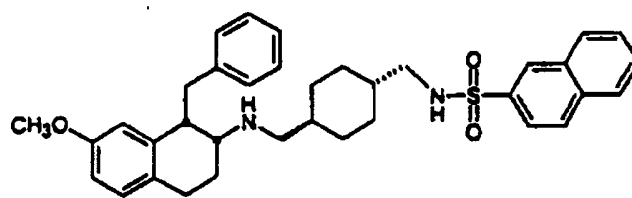
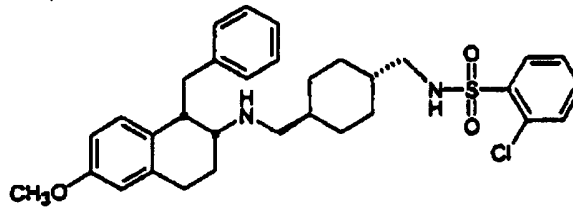
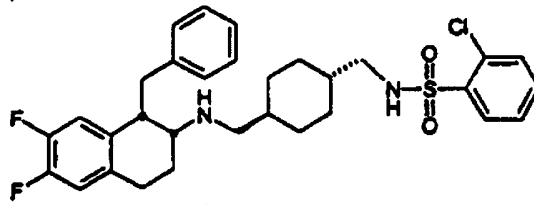
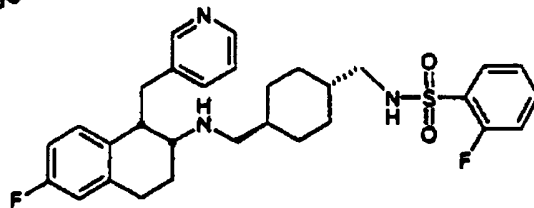
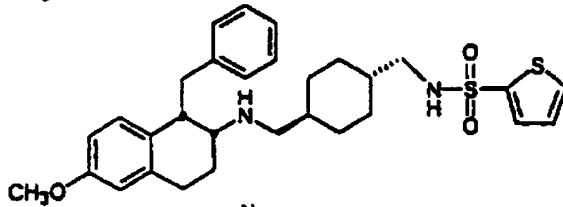
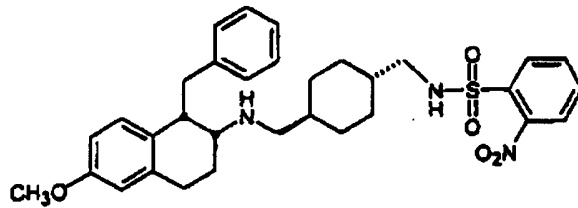
12. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-



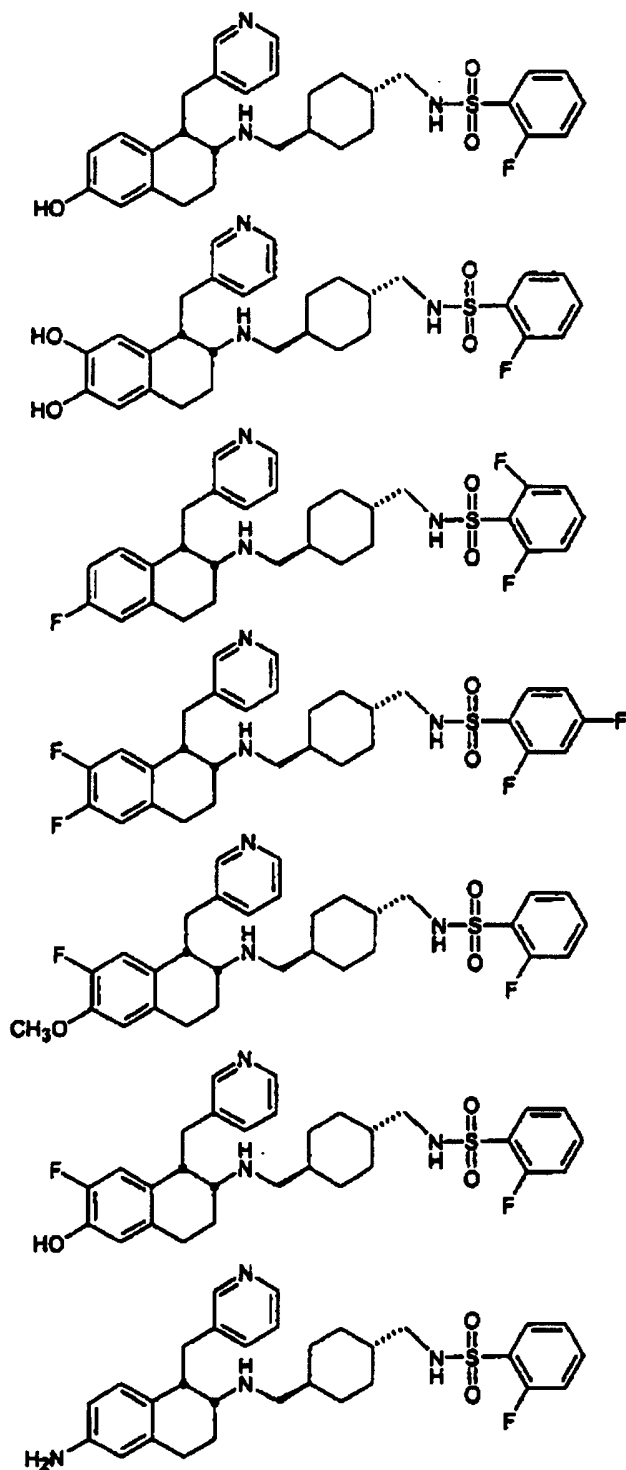
64732



13. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се избира от групата, състояща се от:

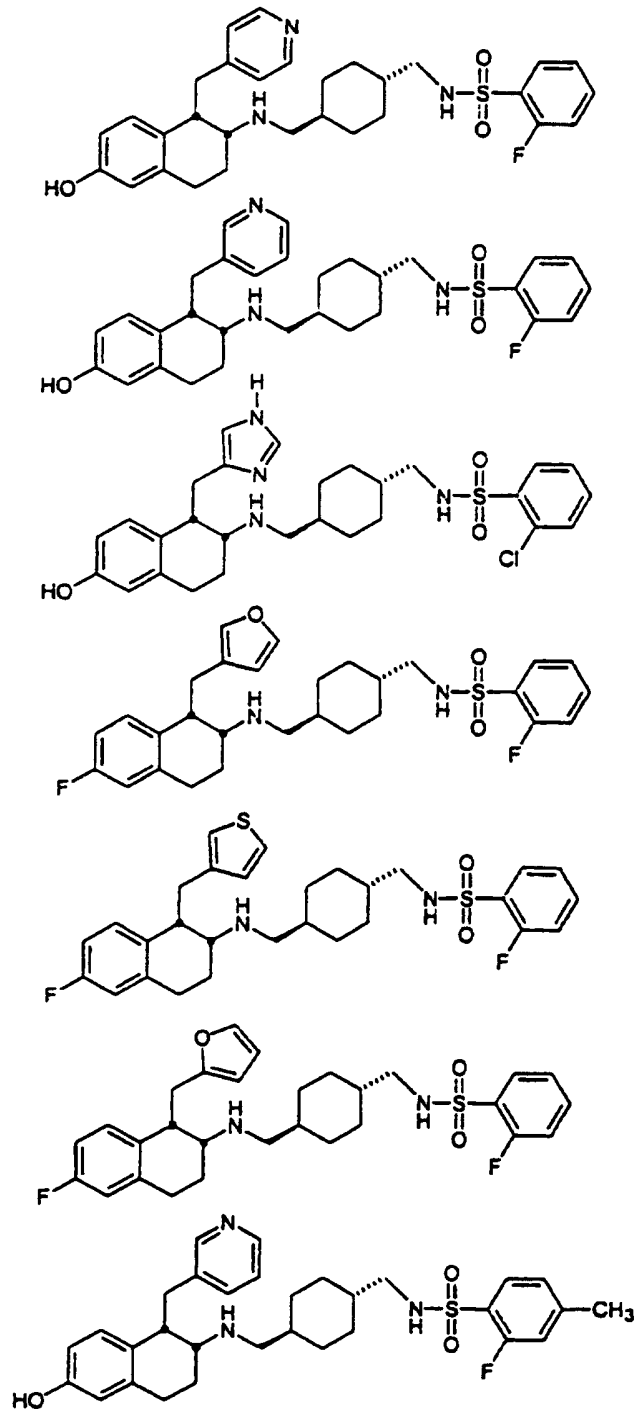


14. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-

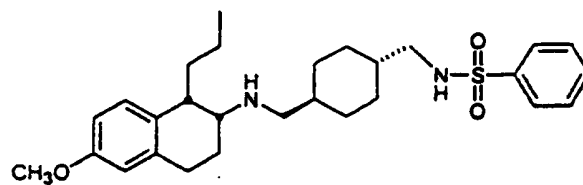


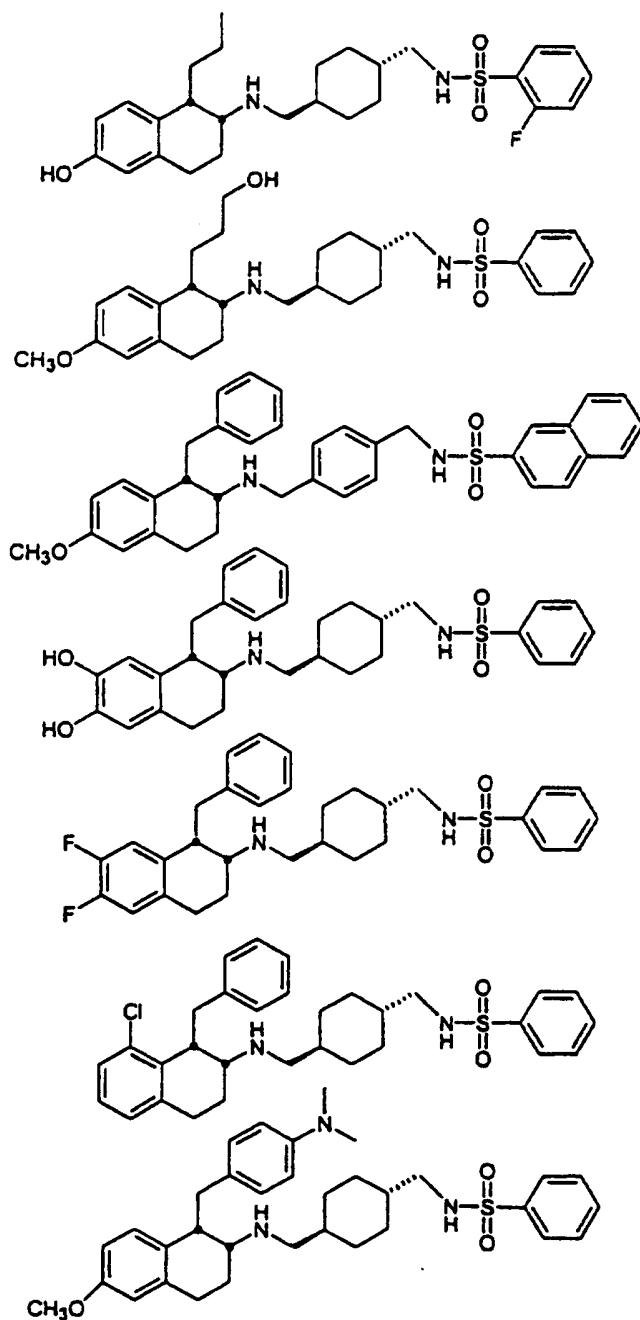
15. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-

64732

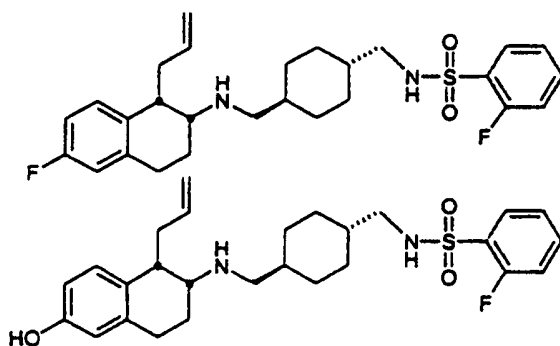


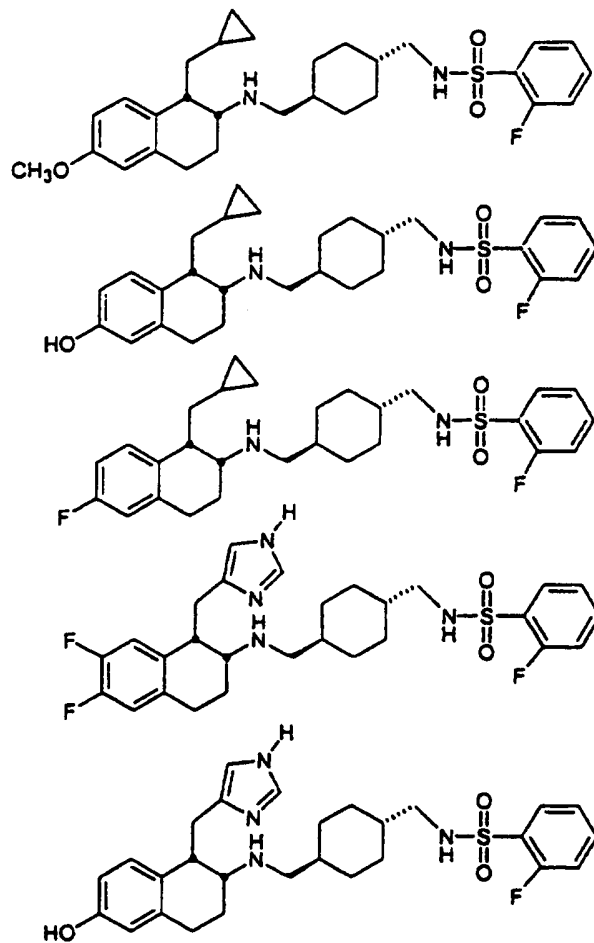
16. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
 характеризиращо се с това, че се избира от гру-



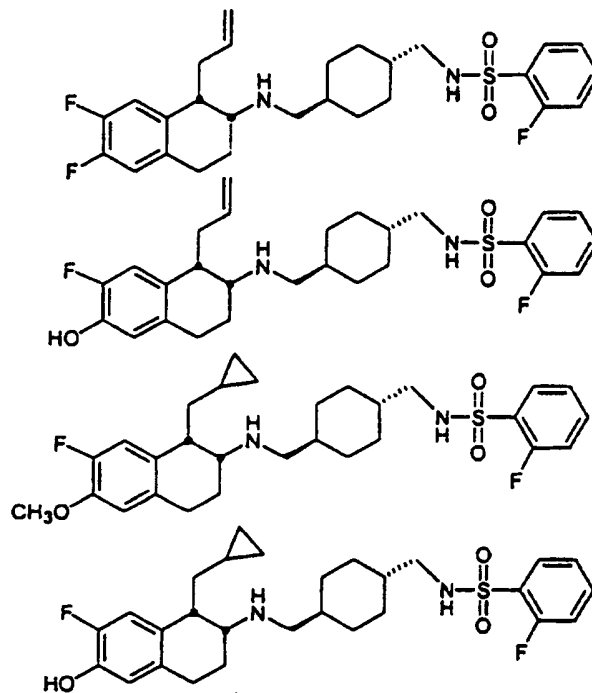


17. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-

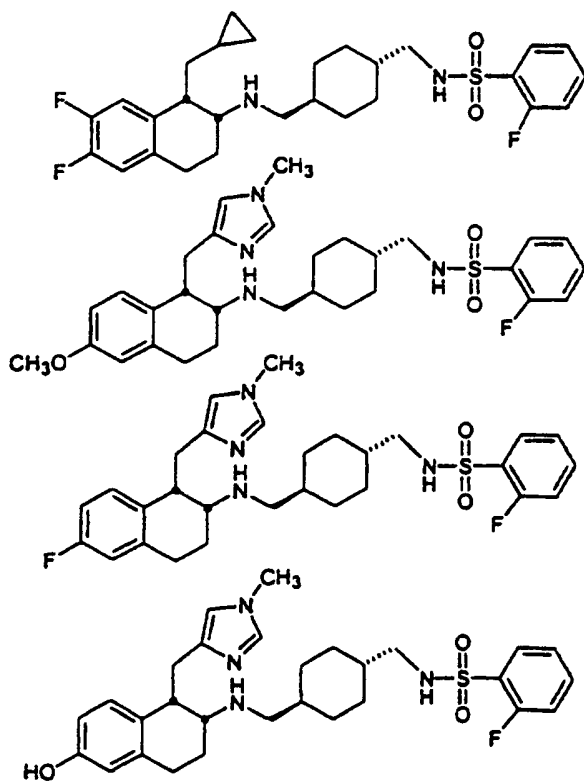




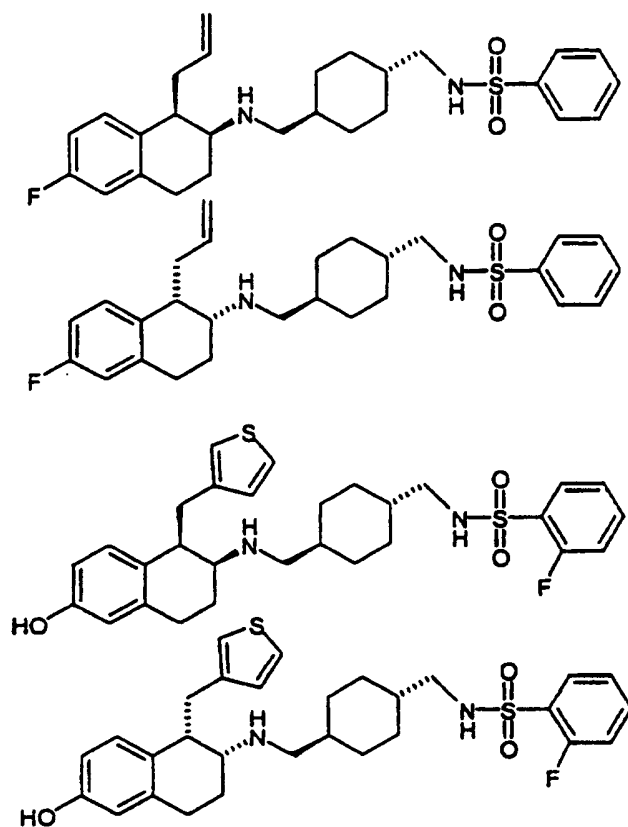
18. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-



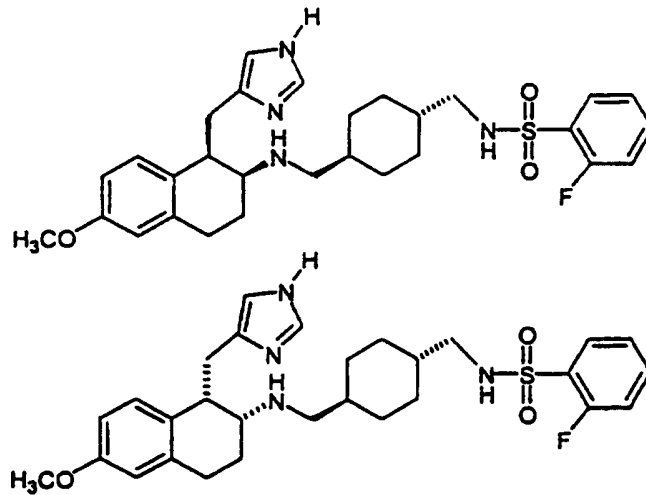
64732



19. Съединение съгласно претенция 1, патата, състояща се от:
характеризиращо се с това, че се избира от гру-



64732



20. Приложение на терапевтично ефективно количество от съединенията съгласно претенция 1 за лечение на смущения и заболявания, свързани с NPY рецептор подвид 5.

21. Фармацевтичен състав за лечение на смущения и заболявания, свързани с NPY рецептор подвид Y5, характеризиращ се с това, че съдържа терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

22. Фармацевтичен състав съгласно претенция 21 за лечение на смущения и болестни състояния, предизвикани от хранителни смущения, напълняване, булимия на нервна почва, диабет, дислипидимия, хипертония, загуба на паметта, епилептични припадъци, мигрена, разстройства на съня, болка, сексуални/репродуктивни смущения, депресия, безпокойство, церебрална хеморагия, шок, конгестивна сърдечна недостатъчност, назална конгестия, или диария.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б. Божков

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 43039

Тираж: 40 MB/3C