



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007120759/04, 03.11.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.11.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.11.2004 US 60/625,348

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2008 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 27.03.2011 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2003/187009 A1, 02.10.2003. MARK
P.WENTLAND et al. 8-Carboxamidocyclazocine
analogues: redefining the stmcure-activity
relationships of 2,6-methano-3-benzazocines,
BIOORGANIC&MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, 2001, no.11, p.623-626. MARK
P.WENTLAND et al. 3-Carboxamido analogues of
morphine and naltrexone: synthesis and opioid
receptors binding (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 05.06.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/039911 (03.11.2005)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/052710 (18.05.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

УЭНТЛЭНД Марк П. (US)

(73) Патентообладатель(и):

РЕНССИЛЭЙЕР ПОЛИТЕКНИК
ИНСТИТЬЮТ (US)

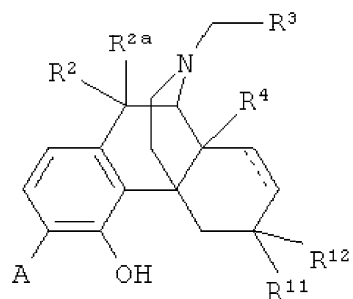
(54) 4-ГИДРОКСИБЕНЗОМОРФАНЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям
формулы (I), в которой А выбран из -C(=O)NH₂
и -C(=S)NH₂; R² и R^{2a} оба представляют собой
атом водорода; R³ выбран из атома водорода и
C₃-C₄циклоалкила; R⁴ выбран из атома

водорода и гидрокси; R¹¹ представляет собой
атом водорода; R¹² выбран из атома водорода
и гидрокси; или радикалы R¹¹ и R¹² вместе
образуют карбонильный заместитель; и
двойные связи, обозначенные пунктирными
линиями, отсутствуют. Соединения
формулы (I) применяют для получения

лекарственного средства для лечения болезни или состояния, опосредованного опиоидным рецептором. 2 н. и 7 з.п. ф-лы, 4 табл.



(I)

(56) (продолжение):

properties, BIOORGANIC&MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2001, no.11, p.1717-1721. EP 1359146 A, 05.11.2003. SU 635868 A3, 05.12.1978.

RU 2 4 1 5 1 3 1 C 2

RU 2 4 1 5 1 3 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 221/26 (2006.01)*A61K 31/485* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007120759/04, 03.11.2005**(24) Effective date for property rights:
03.11.2005

Priority:

(30) Priority:

05.11.2004 US 60/625,348(43) Application published: **10.12.2008 Bull. 34**(45) Date of publication: **27.03.2011 Bull. 9**(85) Commencement of national phase: **05.06.2007**

(86) PCT application:

US 2005/039911 (03.11.2005)

(87) PCT publication:

WO 2006/052710 (18.05.2006)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

UEhNTLEhND Mark P. (US)

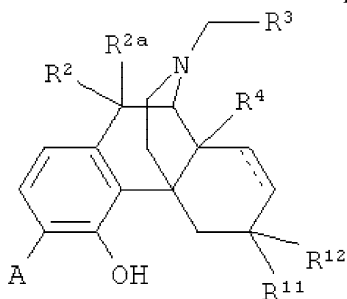
(73) Proprietor(s):

RENSSILEhJER POLITEKNIK INSTIT'JuT (US)**(54) 4-HYDROXYBENZOMORPHANS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula (I)



(I)

wherein A is chosen from $-C(=O)NH_2$ and $-C(=S)NH_2$; both R^2 and R^{2a} represent hydrogen atom; R^3 is chosen from hydrogen atom and C_3 - C_4 cycloalkyl; R^4 is chosen from hydrogen atom and hydroxy; R^{11} represents hydrogen atom; R^{12} is chosen from hydrogen atom and hydroxy; or radicals R^{11} and R^{12} form together a carbonyl substitute; and double bonds marked by dashed lines are absent.

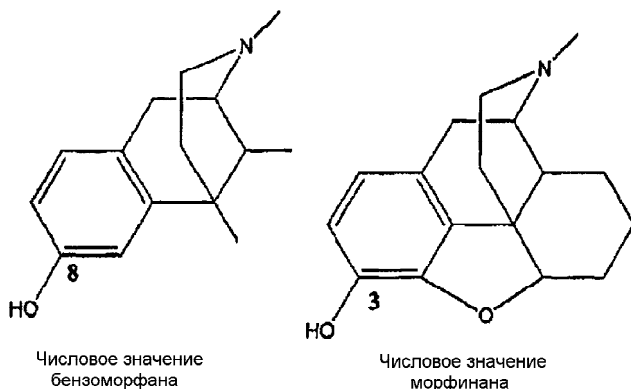
EFFECT: preparation of the drug for treating a opioid receptor mediated disease or condition.

9 cl, 4 tbl, 8 ex

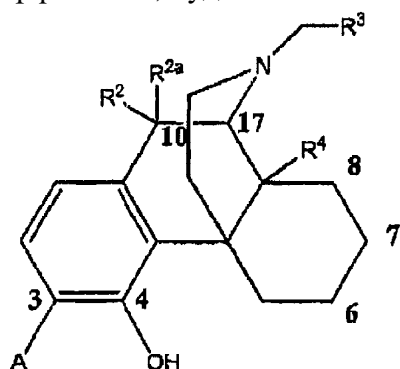
Настоящая заявка заявляет приоритет заявки США 60/625348, находящейся в процессе одновременного рассмотрения, поданной 5 ноября 2004 г., полное раскрытие которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Изобретение относится к 4-гидроксibenзоморфанам, замещенным в положении 3 карбоксамидом или тиокарбоксамидом. Соединения могут быть использованы как анальгетики, антидиарейные агенты, противосудорожные средства, противозудные средства, антикокаиновые лекарства и средства, снижающие зависимость от чрезмерного употребления лекарственных средств.

Опиаты были предметом широких исследований с момента выделения морфина в 1805 г., и идентифицированы тысячи соединений, обладающих опиатным или опиатоподобным действием. Многие взаимодействующие с опиатными рецепторами соединения, включая те, что используются для производства анальгетиков (например, морфин), и те, что используются для лечения зависимости от наркотиков (например, налтрексон и циклазоцин) используются для лечения людей. Почти все терапевтически используемые опиоиды в классах бензасоцина и морфинана содержат фенольную гидроксильную группу (ОН) в положении, которое обозначают «8» в числовой системе, используемой для 2,6-метано-3-бензасоцинов [например, циклазоцин и ЕКС (этилкетциклазоцин)], и которая обозначена «3» в числовой системе, используемой для морфинанов (например, морфин).



Хотя соединения настоящего изобретения не содержат фуранового кольца морфинанов, будет использована числовая система обозначения морфинана;



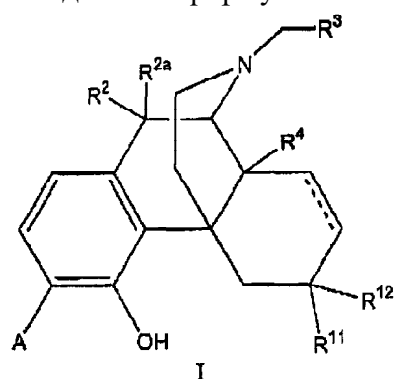
2,6-метано-3-бензасоцины также известны как бензоморфаны, и эта терминология будет использована попеременно в тексте настоящего описания.

До публикаций Wentland et al., BioOrg. Med. Chem. Lett. 11, 623-626 (2001) и BioOrg. Med. Chem. Lett. 11, 1717-1721 (2001)] общепринятая практика в данной области за последние семьдесят лет была основана на том, что извлечение или замещение фенольной 3-гидроксильной группы приводило к получению фармакологически неактивных соединений.

Авторами изобретения в настоящее время установлено, что когда 3-гидроксильная группа замещается рядом небольших, полярных, нейтральных остатков, таких как карбоксамидные и тиокарбоксамидные группы, соседнее 4-положение может быть замещено гидроксильной группой с получением соединений с необычайно высоким
 5 сродством к опиоидному рецептору. Поэтому соединения настоящего изобретения могут быть использованы как анальгетики, противозудные средства, антидиарейные агенты, противосудорожные средства, противокашлевые средства, аноретики и средства для снижения веса и как лечебные средства для лечения гипералгезии,
 10 зависимости от чрезмерного употребления лекарственных средств, угнетения дыхания, дискинезии, болей (включая нейропатические боли), синдрома воспаленной толстой кишки и нарушений перистальтики кишечника.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы 1:

Соединение формулы:



в которой

A выбран из $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$;

R^2 и R^{2a} оба представляют собой атом водорода или, взятые вместе, R^2 и R^{2a} представляют собой $=\text{O}$;

R^3 выбран из атома водорода, низшего алкила, алкенила, арила, гетероциклила, бензила и гидроксильного алкила;

R^4 выбран из атома водорода, гидроксильной, амино-, низшей алкокси-, C_1 - C_{20} алкила и C_1 - C_{20} алкила, замещенного гидроксильной группой или карбонильной группой;

R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода, гидроксильной, низшей алкоксигруппы и $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; или радикалы R^{11} и R^{12} вместе образуют карбонильный или винильный заместитель;

R^{13} и R^{14} выбраны независимо из атома водорода и C_1 - C_7 углеводородной группы, и пунктирными линиями обозначены необязательные двойные связи.

В другом аспекте изобретение относится к способам лечения болезней или состояний изменением отклика, обусловленного опиоидным рецептором. Способ включает осуществление контакта соединения формулы I с опиоидным рецептором.

Болезни и состояния, которые поддаются лечению соединениями настоящего изобретения, включают боли, зуд, диарею, синдром раздраженной толстой кишки, нарушения перистальтики кишечника, ожирение, угнетение дыхания, конвульсии, кашель, гипералгезию и зависимость от чрезмерного употребления лекарственных средств. Зависимости от чрезмерного употребления лекарственных средств, как использовано в настоящем описании, включают алкогольную, никотиновую, опиатную и кокаиновую зависимости. Это подтверждается литературными данными, согласно которым соединения могут также быть использованы как

иммуносупрессоры и противовоспалительные агенты и для снижения ишемического повреждения (и кардиозащиты), для улучшения обучаемости и памяти и для лечения недержания мочи.

Из многолетних SAR исследований известно, что гидроксил морфинов и бензоморфинов взаимодействует по определенному положению в опиатном рецепторе. Предварительная оценка доступности данного положения для функциональных групп, отличающихся от фенольных гидроксидов, почти повсеместно привела к полной или почти полной потере опиоидного связывания.

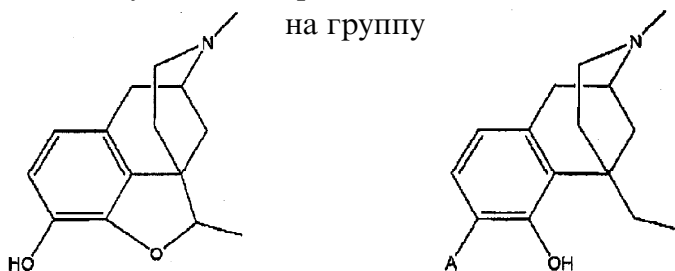
Авторы изобретения ранее сообщали (WO 02/36573), что гидроксил может быть замещен одним из нескольких биоизостеров. Хотя довольно широкий ряд первичных и вторичных карбоксамидов, а также карбоксилаты, аминотетил, гидроксиметил и даже дигидроимидазолит показали связывание в желательном интервале ниже 25 нанометров, оптимальную активность наблюдали с карбоксамидо-, тиокарбоксамидо-, гидроксидамидино- или формидогруппами. Авторы изобретения сейчас установили, что бензоморфины, содержащие гидроксил в положении 4, и биоизостеры «А» в положении 3 обладают неожиданным уровнем опиоидной активности.

Фенольные 3-гидроксильные функциональные группы бензоморфинов и морфинов могут быть химически превращены в амидные простым, гибким и удобным путем, описанным в WO 02/36573 и в WO 2004/007449, а тиокарбоксамиды, гидроксидамидины и формидные соединения также легко могут быть синтезированы, как описано в данных ссылках. Предпочтительными остатками А являются $-C(=O)NH_2$ и $-C(=S)NH_2$.

Известно, что соединения, которые являются μ , δ и κ агонистами, проявляют анальгетическое действие; соединения, которые являются селективными μ агонистами, проявляют антидиарейное действие и могут быть использованы при лечении дискинезии; μ антагонисты и κ агонисты могут быть использованы при лечении героиновой, кокаиновой, алкогольной и никотиновой зависимости; κ агонисты являются также противозудными агентами и могут быть использованы при лечении гипералгезии. В общем, правовращающие изомеры морфинов могут быть использованы в качестве противокашлевых агентов и противоконвульсивных средств.

Примеры лигандов опиоидных рецепторов, обладающих известной высокой активностью, показаны на следующей диаграмме.

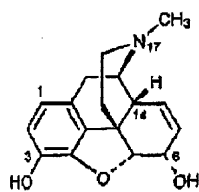
Замещение группы на группу в соединениях



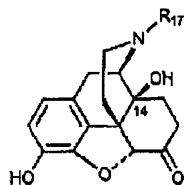
диаграммы приводит к получению соединений, которые проявляют сильное сродство к опиоидным рецепторам.

Диаграмма. Лиганды опиоидных рецепторов морфина и морфинов

5

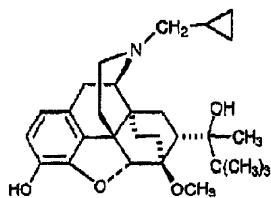


Морфин

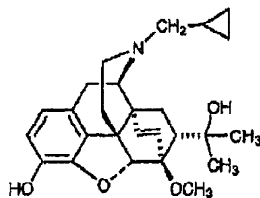


Налтрексон; $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5$
 Налоксон; $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=CH}_2$
 Налмексон; $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=C(CH}_3)_2$
 Оксиморфон $R_{17} = \text{CH}_3$

10

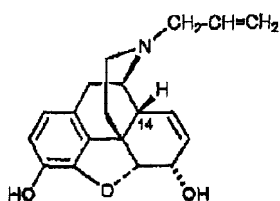


Бупренорфин

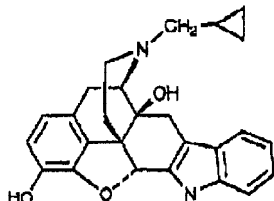


Дипренорфин
 Эторфин (N-Me; n-Pr vs Me)

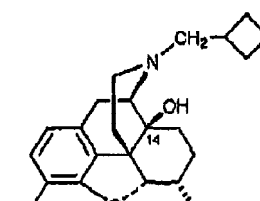
15



Налорфин



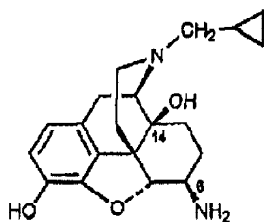
Налтриндол



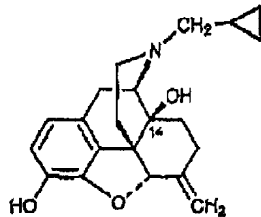
Налбуфин

20

25

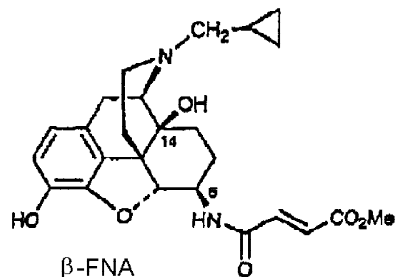


β-налтрексамин

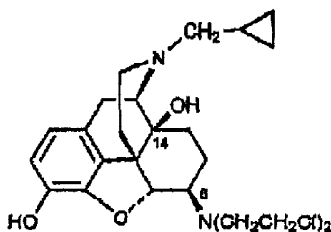


Налмефен

30



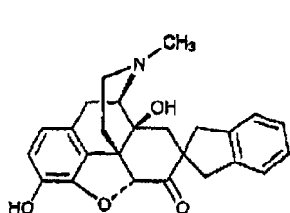
β-FNA



β-CNA

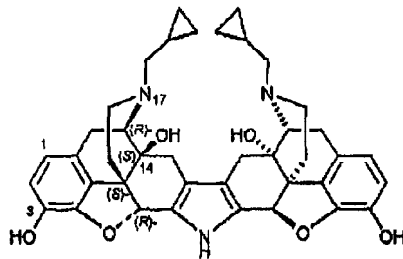
35

40



SIOM (δ агонист)

45



нор-BN (норбиналморфинин)
 Рег. № 1056 8-26-6

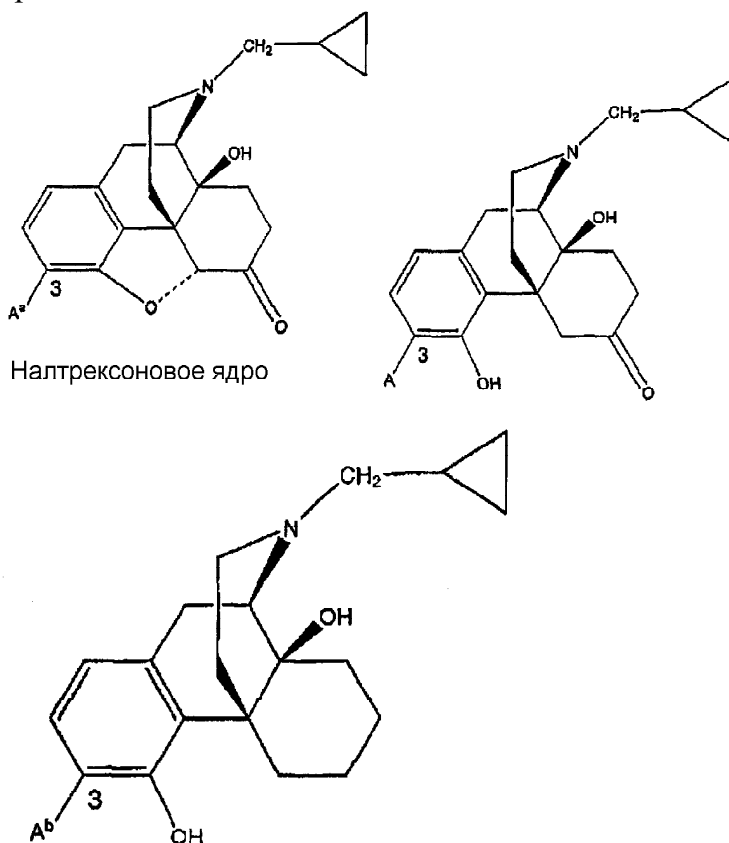
50

Другие опиоидные рецепторы описаны в публикации Aldrich, J.V. "Analgesics"

в Burrell's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M.E. Wolf ed., John Wiley & Sons 1996, стр. 321-44, раскрытие которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

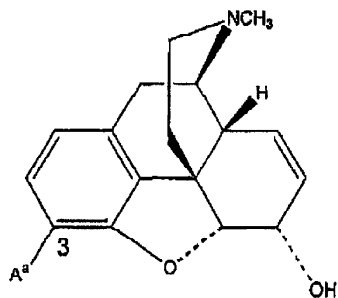
Сродство соединений согласно изобретению определяли методом, описанным в публикации Wentland et. al. [BioOrg. Med. Chem. Lett. 9, 183-187 (2000)].

Антиноцицепторную активность оценивают методом, описанным в публикации Jiang et al. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), page 1022] или методом, описанным в публикации Neumeyer et al. [J. Med. Chem. 46, 5162 (2003)]. Авторы изобретения изучили связывание рецепторов соединениями формулы I в серии аналогов известным соединениям, в которых OH замещена группой A и гидроксил введен рядом с A группой. Результаты представлены в таблицах 1, 2, 3 и 4. Результаты для использованных стандартов также представлены в таблицах. Результаты данных тестов in vitro принимаются специалистами в данной области как прогноз терапевтического использования in vivo.



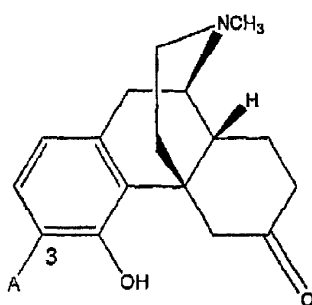
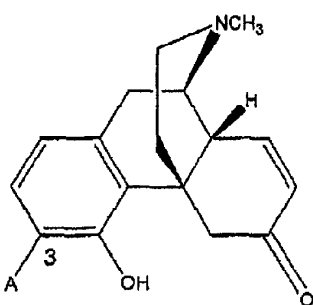
Налтрексоновая серия
K_i(нМ±ср.кв.от.)

Образец	A или A ^a или A ^b	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Налтриндол (δ)	[³ H]U69,593 (κ)
1	A ^a =OH (налтрексон)	0,17±0,03	11±1,1	0,31±0,03
2	A ^a =CONH ₂	1,9±0,21	110±8,1	22±0,85
3	A=CONH ₂	0,052±0,004	2,6±0,26	0,23±0,018
4	A=OCH ₃	6,7±0,46	>10 мкМ	12±0,29
26	A=CSNH ₂	1,2±0,093	140±11	5,0±0,72
24	A ^b =CONH ₂	0,16±0,011	4,2±0,74	0,29±0,015



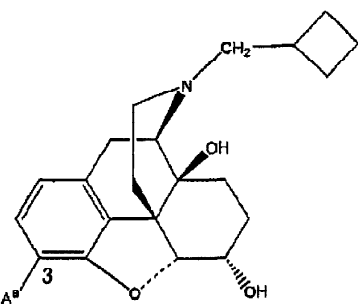
Морфиновое ядро

Морфиновая серия K _i (нМ±ср.кв.от.)					Таблица II	
Образец	A ^a	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Налтриндол (δ)	[³ H]U69,593 (κ)		
5	A ^a =-OH (морфин)	0,88±0,14	140±18	24±2,3		
6	A ^a =-CONH ₂	34±1,8	1900±81	2000±97		

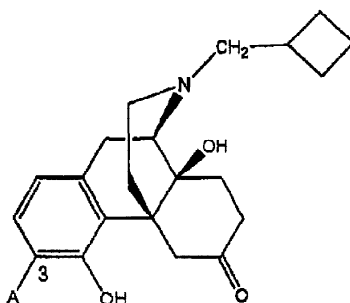


Производные оксиморфона

Серия оксиморфона K _i (нМ±ср.кв.от.)					Таблица III	
Образец	A	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Налтриндол (δ)	[³ H]U69,593 (κ)		
7	A=-OCH ₃ 7,8-дигидро	15±0,33	2000±80	740±25		
8	A=-OCH ₃ 7,8-дигидро	4,6±0,65	1200±65	350±8,5		



Налбуфиновое ядро



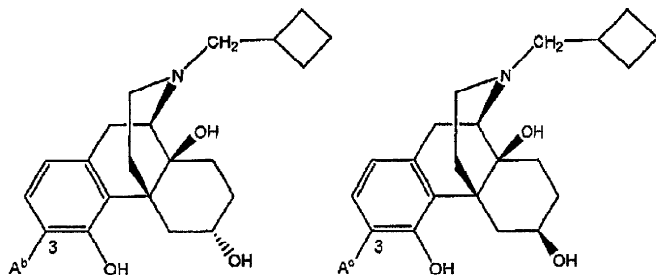


Таблица IV

Серия налбуфина
K_i(нМ±ср.кв.от.)

Образец	A или A ^a или A ^b или A ^c	[³ H]DAMG0 (μ)	[³ H]Налтриндол (δ)	[³ H]U69,593 (κ)
10	A ^a --ОН (нал=уфин)	1,6±0,37	580±80	3,0±0,63
11	A ^a --CONH ₂	3,8±0,62	150±82	0,46±0,04
21	A--CQNH ₂	0,13±0,0083	4,2±0,36	0,27±0,013
22a	A ^b --CONH ₂	0,52±0,014	78±7,0	9,0±1,9
22b	A ^c --CONH ₂	0,072±0,008	3,9±0,42	0,34±0,05

Определения

По всему тексту описания термины и заместители сохраняют свои определения.

Подразумевается, что алкил включают линейные, разветвленные или циклические углеводородные структуры и их комбинации. Низший алкил относится к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода. Примеры низших алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, втор- и трет-бутил, циклопропил, циклобутил и т.п. Предпочтительными алкильными группами являются те, которые содержат C20 или ниже. Циклоалкил представляет собой подкласс алкильных групп и включает циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают ц-пропил, ц-бутил, ц-пентил, норборнил и т.п.

Алкокси или алкоксил относится к группам, содержащим от 1 до 8 атомов углерода линейной, разветвленной, циклической конфигурации и их комбинациям, присоединенным к основной структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.п. Низшая алкоксигруппа относится к группам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Арил и гетероарил означает 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранные из O, N или S; бициклическую 9- или 10-членную ароматическую или гетероароматическую кольцевую систему, содержащую 0-3 гетероатома, выбранные из O, N или S; или трициклическую 13- или 14-членную ароматическую или гетероароматическую кольцевую систему, содержащую 0-3 гетероатома, выбранные из O, N или S. Ароматические 6-14-членные карбоциклические кольца включают, например, бензол, нафталин, индан, тетралин и флуорены, и 5-10-членные ароматические гетероциклические кольца включают, например, имидазол, пиридин, индол, тиофен, бензопиранон, тиазол, фуран, бензимидазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, пиримидин, пиазин, тетразол и пиазол.

Арилалкил означает алкильный остаток, присоединенный к арильному кольцу. Примерами являются бензил, фенетил и т.п. Гетероарилалкил означает алкильный остаток, присоединенный к гетероарильному кольцу. Примеры включают, например,

пиридинилметил, пиримидинилэтил и т.п.

Гетероцикл означает циклоалкильный или арильный остаток, в котором от одного до двух атомов углерода замещены гетероатомом, таким как кислород, азот или сера. Гетероарилы образуют подкласс гетероциклов. Примеры гетероциклов, которые
 5 попадают в объем притязаний изобретения, включают пирролидин, пиразол, пиррол, индол, хинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, бензофуран, бензодиоксан, бензодиоксол (обычно называемый метилendioксифенил, когда встречается в качестве заместителя), тетразол, морфолин, тиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, тиофен,
 10 фуран, оксазол, оксазолин, изоксазол, диоксан, тетрагидрофуран и т.п.

Замещенные алкил, арил, циклоалкил или гетероциклил относятся к алкилу, арилу, циклоалкилу или гетероциклилу, в котором до трех атомов Н в каждом остатке замещены галогеном, гидроксигруппой, низшей алкоксигруппой, карбокси,
 15 карбоалкокси, карбоксамидо, циано, карбонилем, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, алкилтио, сульфоксидом, сульфеном, ациламино, амидино, фенилом, бензилом, гетероарилом, фенокси, бензилокси, гетероарилокси или замещенным фенилом, бензилом, гетероарилом, фенокси, бензилокси или гетероарилокси.

Безусловно, все соединения, описанные в данном описании, содержат один или
 20 несколько центров асимметрии и, таким образом, могут способствовать возникновению энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R) и (S). Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацематы и оптически чистые формы. В общем, было установлено, что
 25 левовращающий изомер морфинанов и бензоморфанов является наиболее вероятным антиноцицепторным агентом, тогда как правовращающий изомер может быть использован как противокашлевый или противоспазматический агент. Оптически активные (R) и (S) изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или выделены с помощью обычных технологий. Когда описанные в настоящем описании соединения содержат олефиновые двойные
 30 связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иначе, то подразумевается, что соединения включают оба E и Z геометрических изомера. Аналогично этому, подразумевается, что включены все таутомерные формы.

Как использовано в тексте настоящего описания и как будет понятно специалистам в области медицины, для которых предназначено настоящее изобретение, упоминание соединения включает фармацевтические приемлемые соли, гидраты, сольваты,
 40 клатраты и полиморфы. Термин «фармацевтическая приемлемая соль» относится к солям, полученным из фармацевтических приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включающих неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания. Соли могут быть получены из фармацевтических приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические и органические кислоты. Подходящие фармацевтические приемлемые аддитивные соли кислот для соединений
 45 настоящего изобретения включают соли уксусной, бензолсульфоновой (безилат), бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этенсульфоновой, фумаровой, глюконовой, глутаминовой, бромистоводородной, соляной, изетионовой, молочной, малеиновой, малоновой, миндальной, метансульфоновой, слизевой, азотной, памовой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, щавелевой кислот, п-толуолсульфоновой
 50 и т.п. кислот. Термин «сольват» относится к соединению - в данном случае эзопиклону - в твердом состоянии, где молекулы подходящего растворителя вводят в форме кристаллов. Подходящим растворителем для терапевтического введения

является физиологически толерантный при дозированном введении. Примерами подходящих растворителей для терапевтического введения являются этанол и вода. Когда растворителем является вода, то сольват называют гидратом. В общем, сольваты образуются при растворении соединения в соответствующем растворителе и
 5 выделении сольвата охлаждением или применением антирастворителя. Сольват обычно высушивают или получают азеотропную смесь в условиях окружающей среды.

Термин «превентивный», использованный в тексте настоящего описания, относится к введению лекарственного средства заранее, чтобы предупредить или прекратить
 10 приступ. Специалисты в области медицины (для которых предназначены пункты формулы изобретения, касающиеся способа) поймут, что термин «превентивный» не является абсолютным термином. В области медицины его понимают как профилактическое введение лекарства для существенного подавления признаков или степени тяжести состояния, и этот смысл вложен в формулировку формулы
 15 изобретения заявителя. Термин «лечение» включает профилактику, а также уменьшение интенсивности острых симптомов. Следует обратить внимание, что термин «лечение» относится либо к одному, либо к двум действиям: уменьшению интенсивности симптомов и улучшению сопутствующего состояния. При многих
 20 состояниях изобретения введение опиоида может действовать не прямо на состояние болезни, но скорее на какой-то пернициозный симптом, и облегчение данного симптома приводит к общему и желательному уменьшению интенсивности болезненного состояния.

Хотя настоящее изобретение может быть осуществлено в различных формах, но
 25 показаны предпочтительные варианты его осуществления. Однако следует понимать, что настоящее раскрытие следует рассматривать как пояснительное для принципов настоящего изобретения, а не предназначенное ограничивать изобретение до представленных вариантов изобретения. При рассмотрении изобретения можно
 30 видеть, что некоторые элементы заявленной ограничительной части не являются патентоспособными для авторов изобретения в настоящей заявке. В данном случае последующее исключение соединений из объема формулы изобретения, представленной заявителем, следует рассматривать как артефакты для рассмотрения патентоспособности, и не отражают авторской концепции или описания их
 35 изобретения; изобретение охватывает все элементы ограничительной части I, которые уже не являются достоянием общественности.

Сокращения

Следующие сокращения и термины имеют указанные значения во всем тексте
 40 описания:

Ac = ацетил

AcOH = уксусная кислота

BNB = 4-бромметил-3-нитробензойная кислота

Woc = бутилоксикарбонил

45 Bu = бутил

C- = цикло

DAMGO = Tyr-ala-Gly-NMePhe-NHCH₂OH

DBU = диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

50 DCM = дихлорметан = метиленхлорид = CH₂Cl₂

DEAD = диэтилазодикарбоксилат

DIC = диизопропилкарбодиимид

DIEA = N,N-диизопропилэтиламин

DMAP = 4-N,N-диметиламинопиридин

DMF = N,N-диметилформамид

DMSO = диметилсульфоксид

DPPF = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

DVB = 1,4-дивинилбензол

EEDQ = 2-этоксид-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин

Et₃N = триэтиламин

EtOAc = этилацетат

Fmoc = 9-флуоренилметоксикарбонил

GC = Газовая хроматография

HATU = гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

HOBT = гидроксibenзотриазол

Me = метил

Mesyl = метансульфонил

MTBE = метил-трет-бутиловый эфир

NMO = оксид N-метилморфолина

PEG = полиэтиленгликоль

Ph = фенил

PhOH = фенол

PhN(Tf)₂ = N-фенилтрифторметансульфонимид

PfP = пентафторфенол

PPTS = п-толуолсульфонат пиридиния

PuBroP = гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония

Rt = комнатная температура

Sat'd = насыщенный

s- = вторичный

t- = третичный

Tf = инфлат, CF₃SO₂O-

TBDMS = т-бутилдиметилсилил

TFA = трифторуксусная кислота

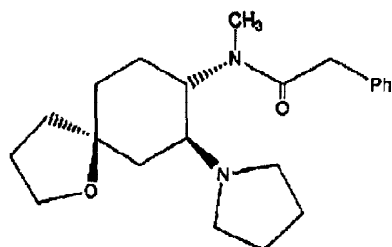
THF = тетрагидрофуран

TMOF = триметилортоформиат

TMS = триметилсилил

Tosyl = п-толуолсульфонил

Trt = трифенилметил



U69,593 =

В тексте описания повсеместно встречается терминология, касающаяся «введения защитных групп», «отщепления защитных групп» и «защищенных» функциональных групп. Данная терминология хорошо понятна специалистам в данной области в контексте процессов, которые включают последовательную обработку рядом реагентов. В таком контексте защитная группа относится к группе, которая использована для маскирования функциональных групп на стадии процесса, на

которой в противном случае она будет взаимодействовать, но на которой реакция является нежелательной. Защитная группа предотвращает взаимодействие на этой стадии, но может быть после этого удалена с восстановлением исходной функциональности. Удаление или «удаление защитных групп» происходит после

завершения реакции или реакций, в которых функциональные группы могут участвовать. Таким образом, когда определена последовательность реагентов, как это

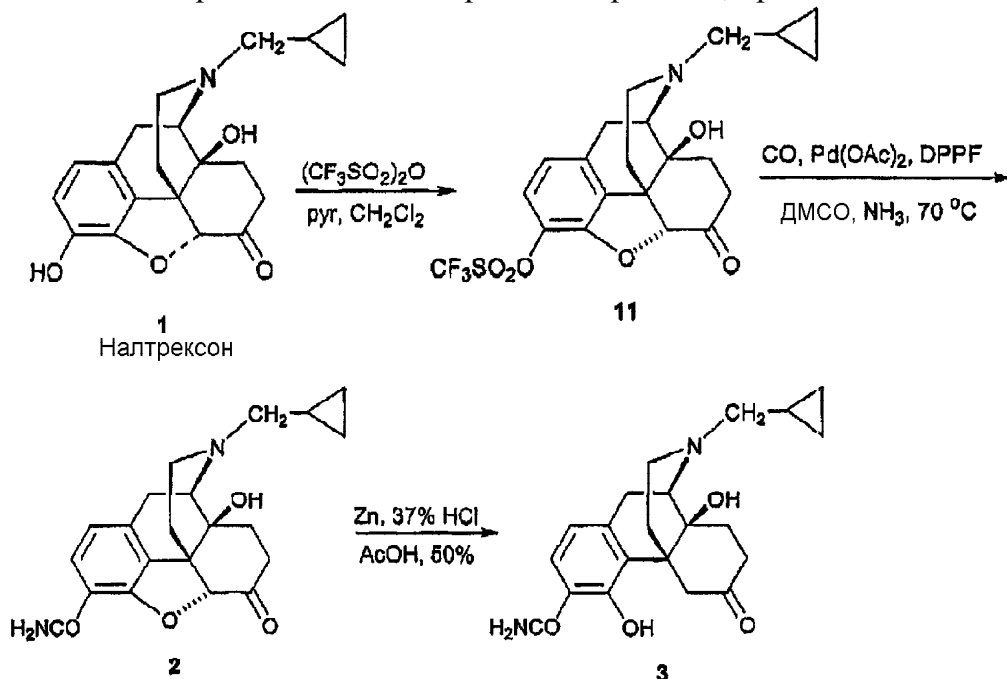
сделано в способах настоящего изобретения, специалист в данной области может легко определить те группы, которые будут подходить в качестве «защитных групп». Подходящие группы для этой цели рассмотрены в стандартном учебнике в области химии, таком как «Protective Groups in Organic Synthesis», T.W. Green [John Wiley & Sons, New York, 1991], который включен в настоящее описание в качестве ссылки.

Следующие примеры поясняют синтез различных соединений настоящего изобретения, имеющих формулу I, многие из которых находятся в таблицах. Остальные соединения, перечисленные в таблицах, были получены аналогичным образом. Кроме того, изобретение не ограничено соединениями, полученными в примерах или указанными в таблицах, и аналогичные операции могут быть использованы для получения дополнительных соединений, имеющих формулу I.

Если не указано иначе, реактанты и реагенты, использованные в примерах, представляют собой легко доступные материалы. Такие материалы могут быть традиционно получены в соответствии с обычными методами получения или получены из коммерческих источников. Данные ^1H ЯМР обозначены как с (синглет), д (дуплет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет) и уш. (уширенный).

Пример 1

Синтез 3-карбоксамидо-4-гидроксиалттрексона, производного 3



(A) Синтез 3-карбоксамидоналттрексона 2

Трифлат 11 налттрексона получали в соответствии с методом Wentland et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 183-187 (2000)), и карбоксамид 2 получали методом, описанным Wentland et. al. [(Bioorg. Med. Chem. Lett. b, 623-626 (2001)); и Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1717-1721 (2001)], включающим катализируемое Pd карбонилирование трифлата 11 в присутствии аммиака и Pd(O) лиганда, DPPF ([1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]) и ДМСО.

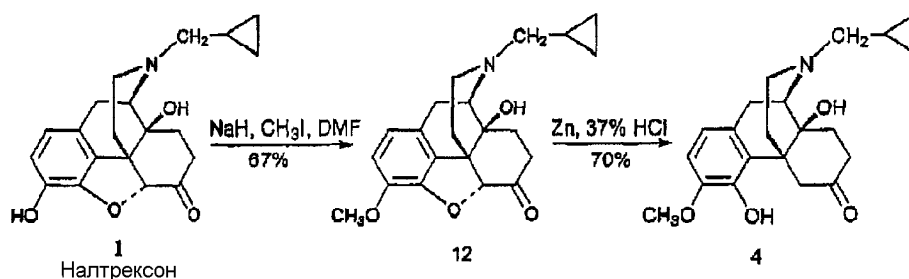
(В) Синтез 3-карбоксамидо-4-гидроксиалтрексона, производного 3

Порошок цинка (26 мг, 0,40 ммоль) порциями добавляли к раствору 2 (50 мг, 0,14 ммоль) в HCl (37%, 0,2 мл) и AcOH (2 мл) в колбе с обратным холодильником. После кипячения в колбе с обратным холодильником еще в течение 15 минут реакционную смесь охлаждали добавлением смеси лед/вода (10 мл) и подщелачивали (pH=9) с помощью $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили и концентрировали.

Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , CH_2Cl_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} = 15:1:0,01$) и получали соединение 3 в виде вспененного вещества (25 мг, 50%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 13,28 (с, 1H, 4-OH), 7,15 (д, 1H, $J=8,1$, H-2), 6,47 (д, 1H, $J=8,4$, H-1), 6,10 (уш., 1H, N-H), 4,35 (уш., 1H, N-H), 4,04 (дд, 1H, $J=1,8$, 13,5, H-5), 3,11 (д, 1H, $J=6$), 2,99 (д, 1H, $J=5,7$), 2,94 (с, 1H), 2,86 (д, 1H, $J=6$), 2,84-2,75 (м, 2H), 2,65-2,61 (м, 2H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,89-1,84 (м, 2H), 0,85 (м, 1H), 0,56-0,50 (м, 2H), 0,13-0,09 (м, 2H), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -98,4^\circ$ ($c = 0,6$, CH_2Cl_2). МС m/z (ESI) 371 (MH^+).

Пример 2

Синтез 3-метокси-4-гидроксиалтрексона, производного 4



(А) Синтез 3-метоксиалтрексона, производного 12

Используя методику Nan et al., J. Heterocyclic Chem. 34, 1195-1203 (1997), 95%-ый гидрид натрия (22 мг, 0,87 ммоль) добавляли к раствору налтрексона 1 (200 мг, 0,58 ммоль) в сухом DMF (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 мин раствор охлаждали до 5°C на ледяной бане и добавляли метилиодид (40 мкл, 99 мг, 0,70 ммоль). После перемешивания еще в течение 15 мин реакционный раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃/H₂O=100:1) и получали производное 12 в виде вспененного вещества (131 мг, 67%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,69 (д, 1H, J=8,0, H-2), 6,61 (д, 1H, J=8,0, H-1), 4,67 (с, 1H, H-5), 3,89 (с, 3H, 3-OCH₃), 3,18 (м, 1H), 3,06 (м, 2H), 2,99 (с, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,59 (м, 1H), 0,87 (м, 1H), 0,55 (м, 2H), 0,15 (м, 2H), [α]_D²⁵=-181,7° (с-0,12, CH₂Cl₂). MS m/z (ESI) 356 (MH⁺).

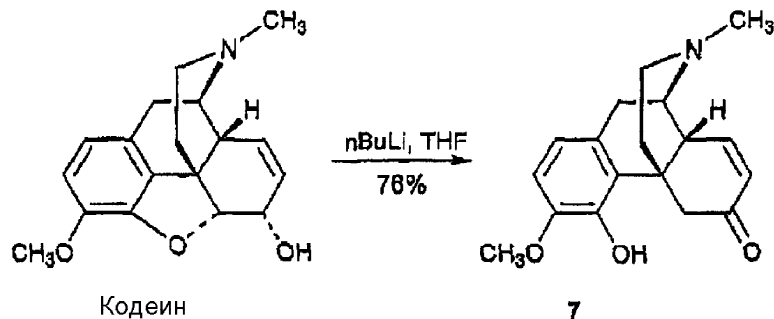
(В) Синтез 3-метокси-4-гидроксиналтрексона, производного 4

Для этого синтеза использовали модифицированную методику Coop et al., J. Med. Chem. 42, 1673-1679 (1999). Порошок цинка (114 мг, 1,72 ммоль) порциями добавляли к раствору производного 12 (122 мг, 0,34 ммоль) в HCl (37%, 0,2 мл) и AcOH (2 мл) в колбе с обратным холодильником. После кипячения в колбе с обратным холодильником еще в течение 15 минут реакционную смесь охлаждали добавлением смеси лед/вода (20 мл) и подщелачивали (pH=9) с помощью NH₃/H₂O, раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной

хроматографией (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH : $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ = 20:1:0,01) и получали соединение 4 в виде вспененного вещества (85 мг, 70%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,67 (д, 1H, $J=8,0$, H-2), 6,56 (д, 1H, $J=8,0$, H-1), 6,12 (с, 1H, 4-OH), 3,94 (д, 1H, $J=13,0$), 3,82 (с, 3H, 3- OCH_3), 3,10 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 0,54 (м, 2H), 0,12 (м, 2H), $[\alpha]_D^{25}=-96,2^\circ$ ($c=0,5$, CH_2Cl_2). МС m/z (ESI) 888 (MH $^+$).

Пример 3

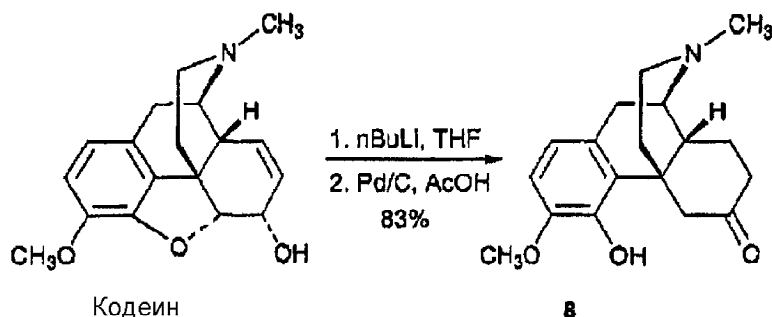
Синтез 3-метокси-4-гидрокси-6-оксоморфина, производного 7



Используя методику Coor et al. (J. Med. Chem. 42, 1673-1679 (1999) и Heterocycles 50, 39-42 (1999), n -бутиллитий (1,52 М в гексане, 1,6 мл, 2,50 ммоль) добавляли к раствору кодеина (150 мг, 0,501 ммоль) в THF при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 1 ч слегка желтый раствор нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 20 мин. Реакцию останавливали водой (10 мл). Смесь три раза экстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердый остаток, который очищали флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH 15:1:0,1) и получали дигидросоединение 7 в виде белого вспененного вещества (114 мг, 0,38 ммоль, 76%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,68 (дд, 1H, $J=10,0$, 2,0 Гц), 6,64 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,55 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 6,00 (уш., 1H), 5,89 (дд, 1H, $J=10,0$, 3,0 Гц), 4,26 (д, 1H, $J=15,5$ Гц), 3,81 (с, 3H), 3,22 (м, 1H), 3,02 (д, 1H, $J=18,5$ Гц), 2,89 (с, 1H), 2,65 (1H, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,38 (д, 1H, $J=15,0$ Гц), 2,07 (м, 1H), 1,90 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 199,38, 149,53, 144,91, 144,58, 130,75, 130,18, 122,86, 118,10, 108,71, 55,93, 55,80, 48,88, 47,02, 46,95, 42,52, 40,47, 36,19, 24,32; МС (ESI) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Элементный анализ: Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С 70,11; Н 7,19; N 4,54. Найдено: С 69,94; Н 6,87; N 4,38.

Пример 4

Синтез 3-метокси-4-гидрокси-6-оксо-7,8-дигидроморфина, производного 8

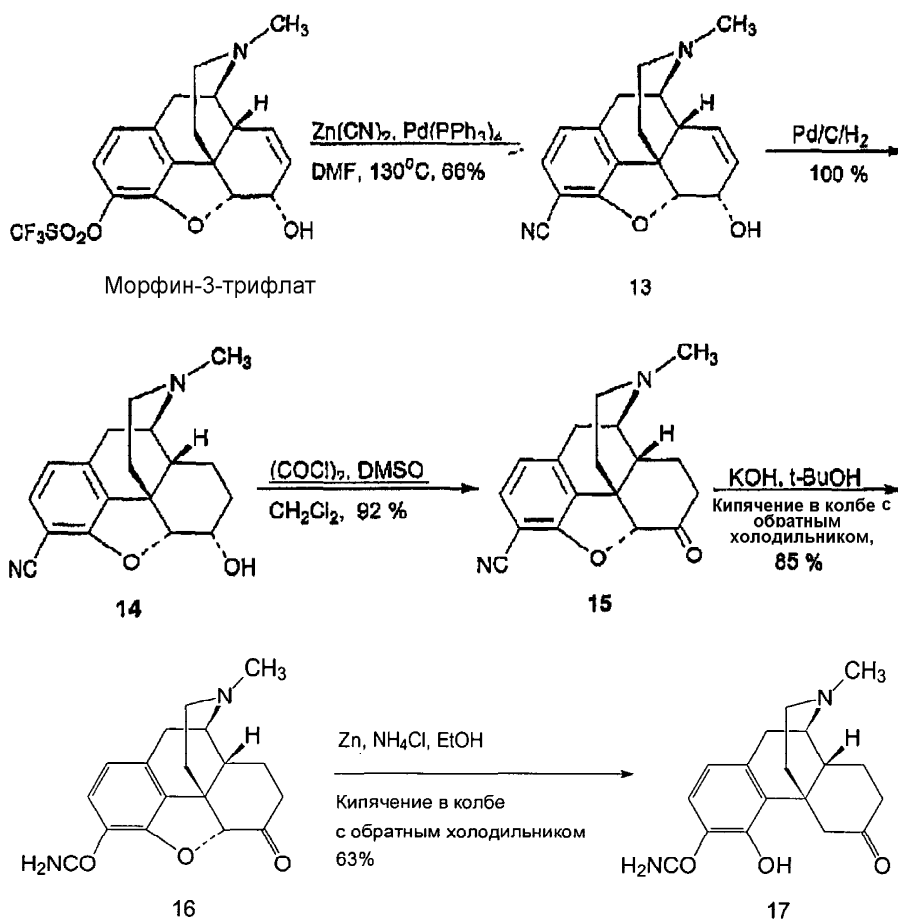


n -Бутиллитий (1,52М в гексане, 1,6 мл, 2,50 ммоль) добавляли к раствору кодеина (150 мг, 0,501 ммоль) в THF при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 1 ч светло-желтый раствор нагревали до комнатной температуры, а затем

перемешивали в течение 20 мин. Реакцию останавливали добавлением воды (10 мл). Смесь три раза экстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердый остаток, который растворяли в AcOH (10 мл) и перемешивали с 10% Pd/C (54 мг) в атмосфере водорода (30 фунт/кв. дюйм) в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, в результате чего получали не совсем белый остаток, который очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 14:1:0,1), в результате чего получали соединение 8 в виде белого твердого вещества (125 мг, 0,415 ммоль, 83%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,67 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,60 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,09 (с, 1H), 4,23 (дд, 1H, $J=13,5, 2,5$ Гц), 3,83 (с, 3H), 2,98 (д, 1H, $J=18,5$ Гц), 2,66 (м, 1H), 2,44 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (м, 3H), 2,06 (м, 1H), 1,86 (м, 3H), 1,69 (м, 2H); МС (ESI) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Элементный анализ: Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С 69,65; Н 7,79; N 4,51. Найдено: С 70,04; Н 7,68; N 4,39.

Пример 5

Синтез 3-карбоксиамидо-4-гидроксигидрокодона, производного 17



(А) Синтез морфин-3-карбонитрила, производного 13

Морфин-3-трифлат получали в соответствии с методикой, описанной Wentland et al. (J. Med. Chem. 3, 3558-3565 (2000)), а затем загружали (420 мг, 1,007 ммоль) в сухую колбу вместе с цианидом цинка (354 мг, 3,022 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (116 мг, 0,101 ммоль) в атмосфере азота. Затем колбу снабжали холодильником, закрывали и вакуумировали, после чего заполняли аргоном за 5 циклов. Сухой DMF (2,0 мл) вводили шприцем и образующуюся смесь перемешивали в течение 20 ч при 120°C . Затем реакционную

смесь охлаждали до 25°C, разбавляли EtOAc (30 мл), однократно промывали насыщенным раствором бикарбоната, дважды водой и один раз насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердый остаток, который очищали
 5 флэш-хроматографией (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 30:1:0,1), в результате чего получали 13 в виде белого твердого вещества (195 мг, 0,663 ммоль, 66%): ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,71 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,02 (м, 1H), 4,24 (уш.с, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,12 (д, 1H, J=19,8 Гц), 2,68 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,10
 10 (м, 1H), 1,85 (м, 1H); МС (ESI) m/z 295 (M+H)⁺; Элементный анализ: Рассчитано для C₁₈H₁₈N₂O₂·0,125H₂O: С 72,89; Н 6,20; N 9,44. Найдено: С 72,74; Н 6,14; N 9,28.

(В) Синтез 7,8-дигидроморфин-3-карбонитрила, производного 14

Раствор соединения 13 (81 мг, 0,28 ммоль) и 10% Pd/C в 5 мл MeOH гидрировали под
 15 давлением 40 фунт/кв.дюйм в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, и растворитель удаляли, в результате чего получали соединение 14 в виде вспененного вещества (81 мг; 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,20 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,69 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,7 (с, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 3,0 (д, 1H, J=19,5 Гц), 2,55 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,1 (дд, 1H, J=4,2, 12,0),
 20 1,94-1,84 (м, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,4 (м, 1H). [α]_D²⁵ = -50,6° (с=0,64, CH₂Cl₂). МС m/z (ESI) 297 (MH⁺).

(С) Синтез гидрокодон-3-карбонитрила, производного 15

Оксалилхлорид (41,9 мкл, 0,47 ммоль) растворяли в 1 мл безводного CH₂Cl₂ в
 25 потоке аргона при -78°C. Затем добавляли сухой DMSO (66,9 мкл, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и шприцем добавляли раствор 14 (70 мг, 0,24 ммоль) в 1 мл сухого CH₂Cl₂. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C и к реакционной смеси добавляли 164 мкл Et₃N и нагревали до комнатной
 30 температуры. Смесь распределяли между водой (10 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл×3). Объединенный органический растворитель сушили (MgSO₄), затем концентрировали в вакууме. Образующееся соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 20:1:0,01), в результате чего получали 63,7 мг (92%)
 35 соединение 15 в виде вспененного вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,28 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,84 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,83 (с, 1H), 3,24 (т, 1H, J=2,4 Гц), 3,1 (д, 1H, J=19,5 Гц), 2,66 (м, 1H), 2,61 (дт, 2H, J=2,4, 5,7 Гц), 2,46 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,18 (м, 1H) [α]_D²⁵ = -64,4° (с=0,87, CH₂Cl₂). МС m/z (ESI) 295 (MH⁺).

(D) Синтез 3-карбоксиамидогидрокодона, производного 16

Раствор 15 (72 мг, 0,25 ммоль) и КОН в t-BuOH (10 мл) кипятили в колбе с обратным
 40 холодильником при перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на флэш-колонке (силикагель, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 20:1:0,01), в результате чего
 45 получали 64,9 мг (85%) соединения 16 в виде вспененного вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,77 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,46 (с, 1H), 6,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,89 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 3,2 (дд, 1H, J=2,7, 6,0 Гц), 3,1 (д, 1H, J=19,5 Гц), 2,66 (м, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,33 (д, 1H, J=5,4 Гц), 2,1 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,18 (м, 1H). [α]
 50 D²⁵ = -96,6° (с=0,23, CH₂Cl₂). МС m/z (ESI) 313 (MH⁺).

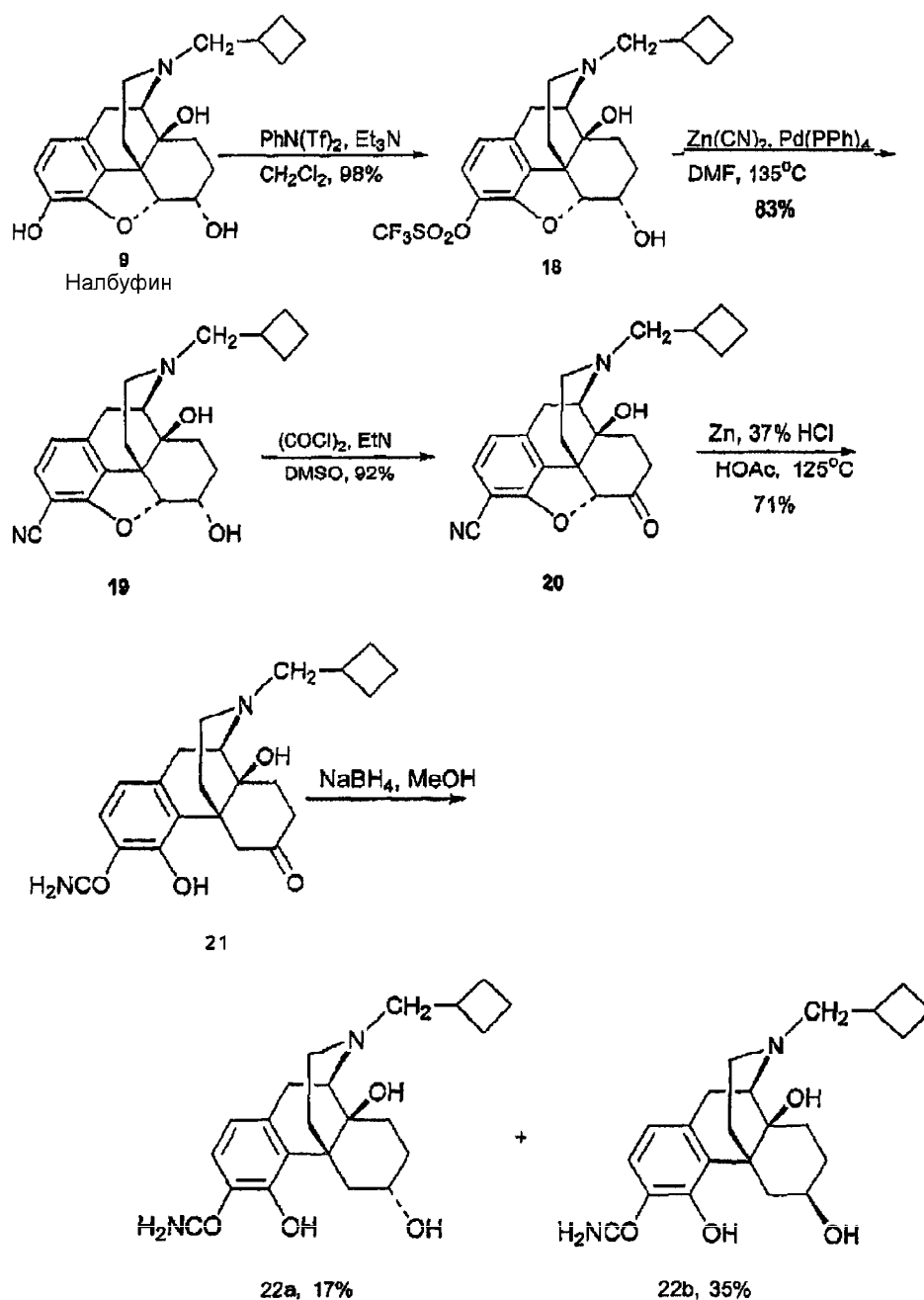
(Е) Синтез 3-карбоксиамидо-4-гидроксигидрокодона, производного 17

Смесь 16 (46 мг, 0,15 ммоль), NH₄Cl (78,9 мг, 0,88 ммоль), порошка цинка (57,3 мг, 0,88 ммоль) и EtOH (95%, 15 мл) кипятили в колбе с обратным холодильником в

течение 4 ч. После охлаждения смесь фильтровали и твердый остаток промывали $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (2 мл). Объединенные фильтраты и промывные фракции концентрировали и экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл $\times$ 3). Органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} = 10:1:0,01$), в результате чего получали 29 мг (63%) соединения 17 в виде вспененного вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 13,1 (с, 1H), 7,12 (дд, 1H, $J=1,2, 8,1$ Гц), 7,46 (с, 1H), 6,54 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,02 (уш., 2H), 4,35 (д, 1H, $J=13,5$ Гц), 2,99 (м, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,7 (дд, 1H, $J=4,7, 13,9$ Гц), 2,46 (м, 2H), 2,4 (с, 3H), 2,24 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,6 (м, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25,9^\circ$ ($c=0,7$, CHCl_3). МС m/z (ESI) 315 (MH^+).

Пример 6

Синтез 3-карбоксамидо-4-гидрокси-6 α -гидроксиалбуфина, производного 22а, и 3-карбоксамидо-4-гидрокси-6 β -гидроксиалбуфина, производного 22б



(А) Синтез налбуфин-3-трифлата 18

К дисперсии дигидрохлорида налбуфина (714 мг, 1,812 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл)

добавляли триэтиламин (600 мкл, 4,53 ммоль) при 0°C, после чего PhN(Tf)₂ (654 мг, 1,812 ммоль) за один прием. Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток распределяли между 6 н раствором NH₄OH (50 мл) и CH₂Cl₂ (3×50 мл). CH₂Cl₂ экстракты объединяли, и объем их снижали до 50 мл при пониженном давлении. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (3×50 мл), затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, в результате чего получали соединение 18 (886 мг, 1,812 ммоль, 100%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,69 (д, 1H, J=8,5 Гц), 4,97 (уш., 1H), 4,75 (д, 1H, J=5,0 Гц), 4,19 (м, 1H), 3,12 (д, 1H, J=19,0 Гц), 2,85 (д, 1H, J=6,0 Гц), 2,66 (дд, 1H, J=19,0, 6,0 Гц), 2,52-2,44 (м, 4H), 2,25 (тд, 1H, J=12,5, 5,0 Гц), 2,17 (тд, 1H, J=12,5, 3,0 Гц), 2,07 (м, 1H), 1,98-1,81 (м, 3H), 1,73-1,44 (м, 5H), 1,26 (м, 1H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 149,5, 134,4, 134,3, 130,2, 121,8, 119,6, 92,9, 69,8, 66,6, 62,7, 60,8, 47,0, 43,4, 33,8, 32,8, 27,6, 27,1, 26,9, 23,8, 23,7, 18,9; МС (ESI) m/z 490 (M+H)⁺.

(В) Синтез налбуфин-3-карбонитрила, производного 19

В трехгорлую колбу, снабженную холодильником, вводили соединение 18 (886 мг, 1,812 ммоль), Zn(CN)₂ (6,38 мг, 5,436 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (419 мг, 0,362 ммоль) в атмосфере азота. Колбу закрывали и извлекали из эксикатора. Через пробку вводили безводный DMF (6 мл). Смесь нагревали при 135°C в течение 24 часов. DMF удаляли при пониженном давлении, и остаток распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, в результате чего получали сырой продукт, который очищали флэш-хроматографией [(гексан/этилацетат/гидроксид аммония (1:1:0,01))] и получали соединение 19 в виде белого вспененного материала (549 мг, 1,50 ммоль, 83%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,73 (д, 1H, J=8,0 Гц), 4,77 (д, 1H, J=5,0 Гц), 4,23 (м, 1H), 3,15 (д, 1H, J=19,5 Гц), 2,86 (д, 1H, J=6,0 Гц), 2,69 (дд, 1H, J=19,5, 6,0 Гц), 2,49 (м, 4H), 2,26 (тд, J=13,0, 5,0 Гц), 2,15 (тд, 1H, J=11,5, 3,0 Гц), 2,06 (м, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,84 (м, 2H), 1,65 (м, 3H), 1,47 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,18 (м, 1H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 161,3, 139,8, 131,7, 131,3, 119,1, 115,8, 92,5, 90,4, 69,5, 66,4, 62,3, 60,6, 46,1, 43,0, 33,5, 32,8, 27,7, 26,9, 26,7, 24,2, 23,4, 18,7; МС (ESI) m/z 367 (M+H)⁺.

(С) Синтез 6-оксоналбуфин-3-карбонитрила, производного 20

Оксалилхлорид (143 мкл, 1,64 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота и добавляли безводный DMSO (232 мкл, 3,27 ммоль) с помощью шприца. Через 2 минуты добавляли соединение 19 (335 мг, 0,915 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (5 мл) и перемешивание продолжали в течение 15 минут. Добавляли сухой триэтиламин (570 мкл, 4,097 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 минут. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, в результате чего получали сырой продукт, который очищали флэш-хроматографией [CH₂Cl₂:MeOH (25:1)] и получали соединение 20 (308 мг, 0,846 ммоль, 92%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,28 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,0 Гц), 5,13 (уш., 1H), 4,81 (с, 1H), 3,19 (д, 1H, J=19,5 Гц), 3,03 (тд, 1H, J=14,5, 6,0 Гц), 2,97 (д, 1H, J=6,0 Гц), 2,67 (дд, 1H, J=19,5, 6,0 Гц), 2,60-2,48 (м, 4H), 2,44 (тд, J=12,5, 5,5 Гц), 2,32 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 6H), 1,70 (м, 2H), 1,53 (м, 2H); ¹³C ЯМР (125

МГц, CDCl_3) δ 206,2, 159,2, 138,8, 132,0, 129,4, 119,5, 115,0, 92,7, 91,2, 69,8, 62,2, 60,3, 50,0, 43,2, 35,9, 33,5, 31,2, 30,6, 26,9, 26,7, 24,0, 18,7; МС (ESI) m/z 365 (M+H)⁺.

(D) Синтез 3-карбоксамидо-4-гидрокси-6-оксоналбуфина, производного 21

В колбу, содержащую соединение 20 (252 мг, 0,692 ммоль) добавляли Zn-пыль (900 мг, 13,85 ммоль), ледяную уксусную кислоту (5 мл) и концентрированную HCl (0,69 мл, 83 ммоль). После кипячения в колбе с обратным холодильником при 125°C в течение 3 часов реакционную смесь охлаждали до 0°C и концентрировали, добавляли

раствор NH_4OH для доведения величины pH до 10. Суспензионную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили

(Na_2SO_4) и концентрировали, в результате чего получали 253 мг сырого продукта. Флэш-хроматография дала соединение 21 (187 мг, 0,487 ммоль, 71%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 13,14 (с, 1H), 7,13 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,56 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,30-5,40 (уш., 2H), 4,65 (с, 1H), 4,04 (дд, 1H, J=11,0, 2,0 Гц), 3,02 (м, 1H), 2,94 (д, 1H, J=13,0 Гц), 2,89 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,16-1,71 (м, 9H), 1,68 (м, 3H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 212,5, 173,3, 162,0, 144,3, 127,2, 124,9, 117,5, 111,0, 68,9, 60,4, 59,9, 45,6, 44,7, 43,9, 37,7, 33,8, 32,7, 32,1, 27,0, 26,8; 26,7, 18,7; ИК (пленка) ν_{max} 3354, 2928, 1709, 1653, 1617, 1429 cm^{-1} ; МС (ESI) m/z 385 (M+H)⁺.

(E) Синтез 3-карбоксамидо-4-гидрокси-6 α -гидроксиалбуфина, производного 22a, и 3-карбоксамидо-4-гидрокси-6 β -гидроксиалбуфина, производного 22b

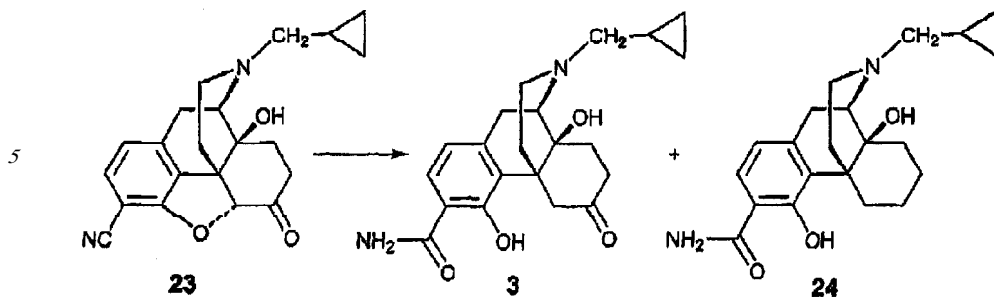
Соединение 21 (1,15 мг, 0,3 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaBH_4 (46 мг, 1,2 ммоль) за один прием. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение двух часов и останавливали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl . MeOH удаляли при пониженном давлении и концентрировали.

Добавляли раствор NH_4OH для доведения величины pH до 10. Водную фазу экстрагировали CHCl_3 (4×50 мл) и органические экстракты объединяли, сушили

(NaSO_4) и концентрировали, в результате чего получали 97 мг сырого продукта. Флэш-хроматография [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (10:1:0,1)] давала изомеры 22a (31,8 мг, 0,082 ммоль, 17%) и 22b (40,7 мг, 0,105 ммоль, 35%). 22a: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 13,43 (с, 1H), 7,12 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,62 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,30-5,30 (уш., 2H), 4,60 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,01 (д, 1H, J=19,0 Гц), 2,95 (тд, 1H, J=19,0, 6,0 Гц), 2,66 (д, 1H, J=5,5 Гц), 2,47-2,37 (м, 4H), 2,10-1,85 (м, 10H), 1,66-1,47 (м, 4H), 1,27 (м, 1H); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,6, 161,9, 144,3, 131,4, 123,9, 118,4, 110,5, 69,5, 67,8, 60,8, 60,4, 44,4, 39,5, 35,2, 33,7, 33,1, 27,7, 27,00, 26,96, 26,93, 26,7, 18,7; ИК (пленка) ν_{max} 3445 (уш.), 2929, 1653, 1425 cm^{-1} ; МС (ESI) m/z 387 (M+H)⁺; 22b: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 13,10 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,60 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,30-5,30 (уш., 2H), 4,46 (с, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,00 (д, 1H, J=19,5 Гц), 2,84 (тд, 1H, J=19,5, 6,5 Гц), 2,71 (д, 1H, J=6,0 Гц), 2,46-2,38 (м, 4H), 2,07-1,49 (м, 14H), 1,34 (д, 1H, J=5,0 Гц); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,6, 161,0, 143,9, 127,5, 124,5, 117,2, 110,3, 68,5, 66,7, 59,7, 59,6, 43,6, 41,4, 37,3, 33,1, 31,6, 29,8, 29,7, 26,2, 25,9 (2C), 17,8; ИК (пленка) ν_{max} 3410 (уш.), 2929, 1653, 1617, 1425 cm^{-1} ; МС (ESI) m/z 387 (M+H)⁺.

Пример 7

Синтез 3-карбоксамид-4-гидроксиалтрексона, производного 24



10 В колбу объемом 50 мл, содержащую нитрил 23 (полученный при использовании методики Kubota et al., Tetrahedron Letters 39(19), 2907-2910 (1998) (452 мг, 1,29 ммоль), загружали цинковую пыль калибром 325 меш (1679 мг, 25,83 ммоль), а затем добавляли 8 мл ледяной уксусной кислоты и 1,29 мл 12М HCl. Устанавливали

15 обратный холодильник и реакционную смесь затем кипятили при 125°C в течение 3-х ч. На дне колбы образовывалось некоторое количество цинковых шариков. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и концентрированный раствор NH₄OH по каплям добавляли для доведения величины pH примерно до 10. Наблюдала

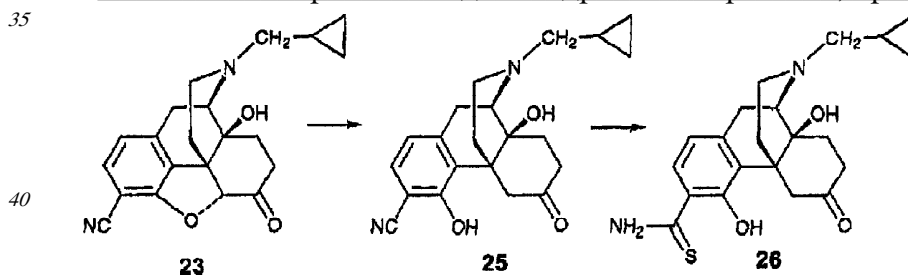
20 образование белой суспензии. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (100 мл×3). Органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали, в результате чего получали светло-желтый вспененный материал (484 мг), который очищали с использованием флэш-хроматографии (25:1:0,1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), в результате

25 чего получали соединение 3 в виде белого вспененного вещества (264 мг, 0,713 ммоль, 55%) и соединение 24 в виде белого твердого вещества (100 мг, 0,281 ммоль, 22%); Т.п. 268-270°C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 12,99 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,60 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,60-5,40 (уш.с, 2H), 4,52 (уш.с, 1H), 3,11 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,10-1,70 (м, 4H), 1,60-1,35 (м, 5H), 1,18 (м, 1H), 0,83 (м, 1H), 0,50 (м, 2H), 0,10 (м, 2H); МС (ESI) m/z 300 (M+H)⁺. Элементный анализ: Рассчитано для C₂₁H₂₈N₂O₃·0,375H₂O: C 69,44; H 7,98; N 7,71. Найдено: C 69,46; H 8,11; N 7,42. [OC]

30 ²⁵D=-85,0° (c=0,40; CHCl₃).

Пример 8

Синтез 3-тиокарбоксамидо-4-гидроксиалттрексона, производного 26



(А) Синтез 3-карбонитрил-4-гидроксиалттрексона, производного 25

45 В колбу объемом 50 мл, содержащую нитрил 23 (101 мг, 0,28 ммоль), загружали цинковую пыль калибром 325 меш (126 мг, 1,94 ммоль), а затем добавляли гидрохлорид аммония (148 мг, 2,77 ммоль), а затем 4 мл EtOH:H₂O (20:1). Устанавливали обратный холодильник и реакционную смесь затем кипятили при 95°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

50 фильтровали через слой целлита. Целлит промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, а затем распределяли между CH₂Cl₂ (40 мл×3) и 40 мл 0,1N NH₄OH в воде (pH 8-9). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество (106 мг), которое

очищали с использованием флэш-хроматографии (25:1:0,1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) и получали соединение 25 в виде белого твердого вещества (63 мг, 0,17 ммоль, 62%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,40 (д, 1H, J=7,8 Гц), 5,12 (уш.с, 1H), 3,81 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,40-2,60 (м, 6H), 2,41 (с, 2H), 2,30-1,75 (м, 5H), 1,60 (м, 1H), 0,88 (м, 1H), 0,56 (м, 2H), 0,14 (м, 2H); МС (ESI) m/z 300 (M+H)⁺. [α]_D²⁵ = -64,3 (с=0,56°; EtOH).

(В) Синтез 3-тиокарбоксиамидо-4-гидроксиалтрексона, производного 26

Смесь нитрила 25 (49 мг, 0,139 ммоль) и О,О-диэтилдитиофосфорной кислоты (475 мкл, 2,78 ммоль) в воде (2 мл) и этаноле (4 мл) нагревали при 80°С в течение 22 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и CH₂Cl₂ (20 мл×3). Органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения 26 в виде желтого твердого вещества (56 мг), которое очищали с использованием флэш-

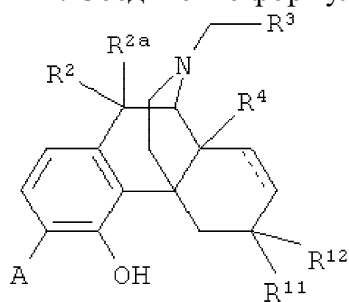
хроматографии (40:1:0,1 EtOH:MeOH:NH₄OH), в результате чего получали желтое вспененное вещество (36 мг, 0,093 ммоль, 67%) ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 12,24 (с, 1H), 7,20-7,06 (м, 3H), 6,59 (д, 1H, J=8,5 Гц), 4,72 (уш.с, 1H), 4,02 (д, 1H, J=14,0 Гц), 3,14 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,94-2,70 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,20-1,70 (м, 6H), 0,87 (м, 1H), 0,55 (м, 2H), 0,12 (м, 2H); МС (ESI) m/z 300 (M+H)⁺; Элементный анализ: рассчитано для C₂₁H₂₆N₂O₃S·0,25H₂O: С 64,51; Н 6,83; N 7,16. Найдено: С 64,50; Н 6,61; N 6,94. [α]_D²⁵ = +85,0° (с=0,20, CHCl₃).

Каждый патент, патентная заявка и ссылка, упомянутая в тексте настоящего описания, включены в него в качестве ссылки во всей полноте.

Хотя типичные варианты осуществления представлены в пояснительных целях, предшествующие описание изобретения и примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем притязаний изобретения. Соответственно, различные модификации, изменения и альтернативные варианты могут встретиться специалистам в данной области без отклонения от существа и объема притязаний настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



(I)

в которой А выбран из -C(=O)NH₂ и -C(=S)NH₂;

R² и R^{2a} оба представляют собой атом водорода;

R³ выбран из атома водорода и C₃-C₄циклоалкила;

R⁴ выбран из атома водорода и гидроксид;

R¹¹ представляет собой атом водорода;

R¹² выбран из атома водорода и гидроксид; или

радикалы R^{11} и R^{12} вместе образуют карбонильный заместитель;
и двойные связи, обозначенные пунктирными линиями, отсутствуют.

2. Соединение по п.1, в котором

R^2 и R^{2a} представляют собой атом водорода;

R^3 выбран из атома водорода, циклопропила и циклобутила;

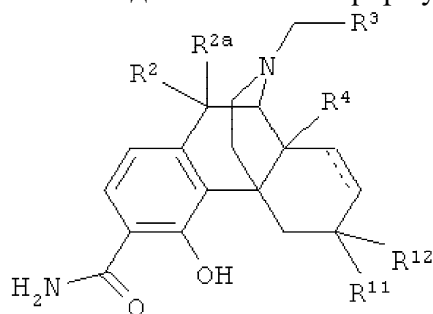
R^4 выбран из атома водорода и гидроксид;

R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода и гидроксид; или

взятые вместе R^{11} и R^{12} образуют карбонил.

3. Соединение по п.1 формулы



в которой R^2 и R^{2a} оба представляют собой атом водорода;

R^3 выбран из атома водорода и C_3 - C_4 циклоалкила;

R^4 выбран из атома водорода и гидроксид;

R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода и гидроксид; или

радикалы R^{11} и R^{12} вместе образуют карбонильный заместитель;

и двойные связи, обозначенные пунктирными линиями, отсутствуют.

4. Соединение по п.3, в котором

R^2 и R^{2a} представляют собой атом водорода;

R^3 выбран из атома водорода, циклопропила и циклобутила;

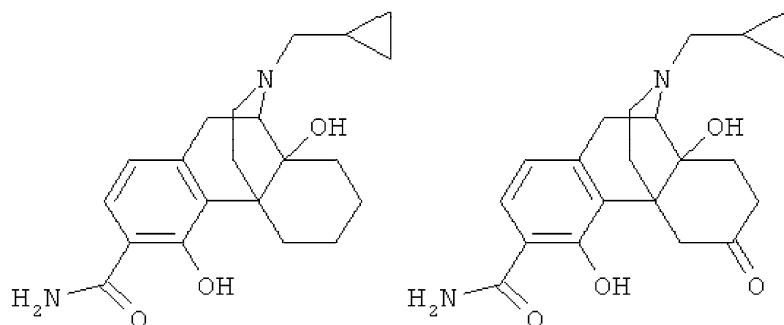
R^4 выбран из атома водорода и гидроксид;

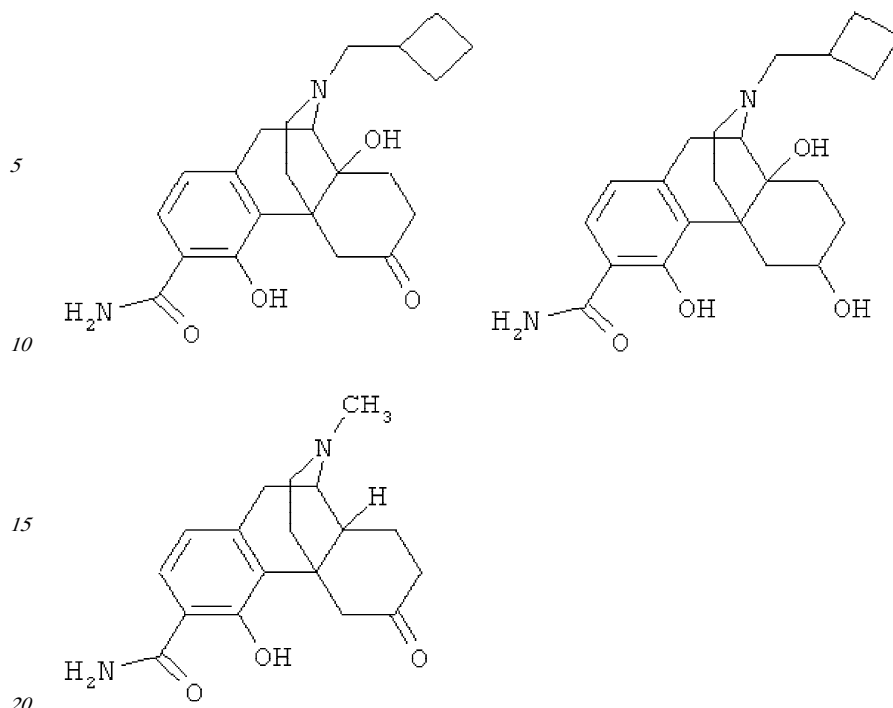
R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода и гидроксид; или

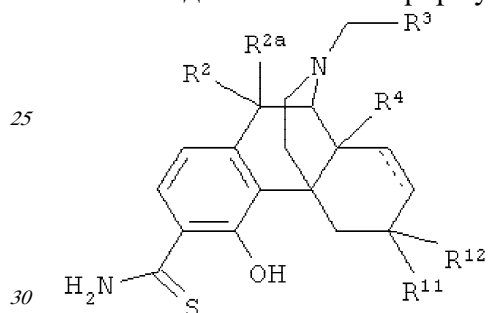
взятые вместе R^{11} и R^{12} образуют карбонил.

5. Соединение по п.4, выбранное из группы





6. Соединение по п.1 формулы



в которой R^2 и R^{2a} оба представляют собой атом водорода;

R^3 выбран из атома водорода и C_3 - C_4 циклоалкила;

R^4 выбран из атома водорода и гидроксид;

R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода и гидроксид; или

радикалы R^{11} и R^{12} вместе образуют карбонильный заместитель;

и двойные связи, обозначенные пунктирными линиями, отсутствуют.

7. Соединение по п.6,

в котором R^2 и R^{2a} представляют собой атом водорода;

R^3 выбран из атома водорода, циклопропила и циклобутила;

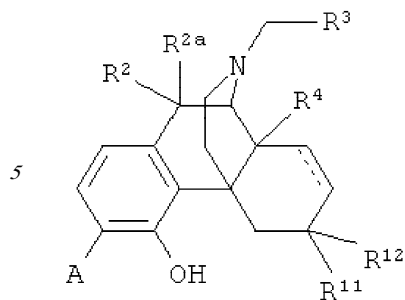
R^4 выбран из атома водорода и гидроксид;

R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода и гидроксид; или

взятые вместе R^{11} и R^{12} образуют карбонил.

8. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения болезни или состояния, опосредованного опиоидным рецептором,



10

(I)

в которой A выбран из $-C(=O)NH_2$ и $-C(=S)NH_2$;

R^2 и R^{2a} оба представляют собой атом водорода;

15

R^3 выбран из атома водорода и C_3 - C_4 циклоалкила;

R^4 выбран из атома водорода и гидроксид;

R^{11} представляет собой атом водорода;

R^{12} выбран из атома водорода и гидроксид; или

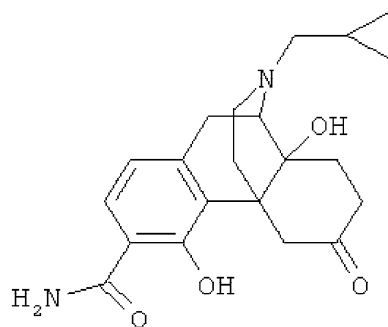
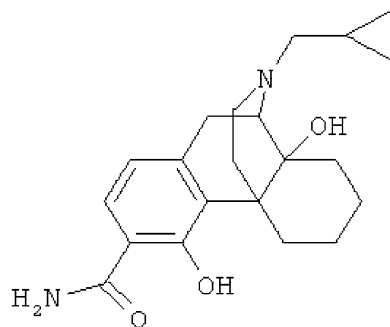
20

радикалы R^{11} и R^{12} вместе образуют карбонильный заместитель;

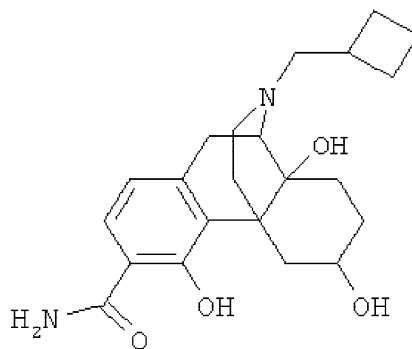
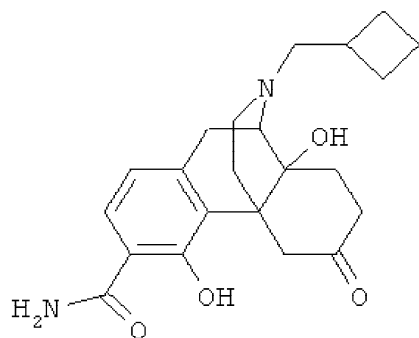
и двойные связи, обозначенные пунктирными линиями, отсутствуют.

9. Применение по п.8, в котором указанное соединение формулы (I) выбрано из группы

25



35



45

50

